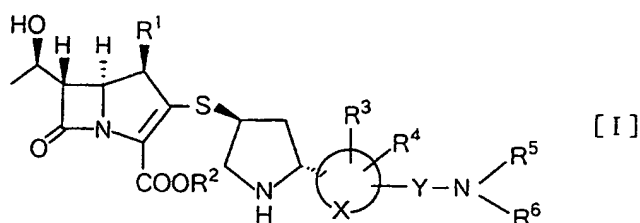





(51) 国際特許分類6 C07D 477/20, A61K 31/40	A1	(11) 国際公開番号 WO99/31106  (43) 国際公開日 1999年6月24日(24.06.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05694 (22) 国際出願日 1998年12月16日(16.12.98) (30) 優先権データ 特願平PCT/JP97/04622 1997年12月16日(16.12.97) JP 特願平10/276720 1998年9月9日(09.09.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中野眞人(NAKANO, Masato)(JP/JP) 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 萬有製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 清永秀雄(KIYONAGA, Hideo)(JP/JP) 今村英朗(IMAMURA, Hideaki)(JP/JP) 清水 綾(SHIMIZU, Aya)(JP/JP) 佐藤裕樹(SATO, Hiroki)(JP/JP) 杉元裕一(SUGIMOTO, Yuichi)(JP/JP) 桜庭俊司(SAKURABA, Shunji)(JP/JP) 橋爪照隆(HASHIZUME, Terutaka)(JP/JP) 長野理恵(NAGANO, Rie)(JP/JP)		〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP) 中川 晋(NAKAGAWA, Susumu)(JP/JP) 〒444-0114 愛知県額田郡幸田町大字横落字郷前32-1 Aichi, (JP) 深津 弘(FUKATSU, Hiroshi)(JP/JP) 〒153-8680 東京都目黒区下目黒2丁目9番3号 萬有製薬株式会社 目黒事業所内 Tokyo, (JP) 牛嶋良輔(USHIJIMA, Ryosuke)(JP/JP) 〒444-0858 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有製薬株式会社 岡崎事業所内 Aichi, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーランア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。
(54)Title: CARBAPENEM DERIVATIVES (54)発明の名称 カルバペネム誘導体 <div style="text-align: center;"> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p> </div> </div> (57) Abstract Compounds represented by general formula (I); a process for producing the same; and utilization thereof as antimicrobial agents and metallo-β-lactamase inhibitors, wherein R <sup>1</sup> represents hydrogen or lower alkyl; R <sup>2</sup> represents hydrogen, an ester residue, etc.; R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, etc.; R <sup>5</sup> and R <sup>6</sup> are the same or different and each represents hydrogen, lower alkoxy, etc., or lower alkyl optionally having one or two substituents selected from the group consisting of carbamoyl, carboxy and hydroxy; group (a) represents aryl selected from the group consisting of benzene and naphthalene rings, etc.; and Y represents a single bond, linear C <sub>1-4</sub> alkylene, etc. (provided that the case where R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> are hydrogen, (a) is benzene, Y is methylene and R <sup>5</sup> and R <sup>6</sup> are hydrogen is excluded).		

# (57)要約


本発明は、一般式



[式中、 $R^1$ は、水素原子または低級アルキル基、 $R^2$ は、水素原子、エステル残基等、 $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子等、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基等またはカルバモイル基、カルボキシル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より

選ばれるアリール基等、Yは、単結合または炭素数1ないし4の直鎖状のアルキレン基等を示す（ただし、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、Yがメチレン基、かつ

$R^5$ および $R^6$ が水素原子の場合を除く）] で表される化合物、その製造法並びに抗菌剤及びメタローβ-ラクタメース阻害剤としてのその用途に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レント	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML モリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UC ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NL オランダ	YU ニューゴースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	PL ポーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポルトガル	
CY キプロス	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DE ドイツ	KR 韓国	SD スーダン	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
EE エストニア	LC セントルシア		

## 明 細 書

## カルバペネム誘導体

## 5 技 術 分 野

本発明は、新規なカルバペネム（7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプター-2-エン-2-カルボン酸）化合物、該化合物を有効成分として含有する抗菌剤及びメタロβ-ラクタメース阻害剤並びに該化合物の製造方法に関する。

## 10 背 景 技 術

メルク（Merck）社によって開発されたカルバペネム系抗生物質であるイミペネム [Imipenem : (5R,6S) - 3 - [2 - (ホルムイミドイルアミノ) エチルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 7 - オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプター-2-エン-2-カルボン酸・1水和物；ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J.Med.Chem.)、第22巻、1435頁 (1979年)] は、種々の菌種に対して優れたの抗菌活性及びβ-ラクタメース抵抗性を保持し、特に緑膿菌に対しては、その抗菌作用が2~4倍優れている。

しかしながら、近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*；以下、MRSAと略記する。）、メチシリン耐性コアグラゼ陰性ブドウ球菌（Methicillin - resistant coagulase negative *Staphylococci*；以下、MRCNSと略記する）及び耐性緑膿菌が免疫力の低下した患者から難治性感染症のとして、しばしば分離され、大きな社会問題となっている。特にMRSAに対して選択的に用いられているバンコマイシンは腎毒性が強く、又MRSA及びMRCNS病原菌による耐性が増加しつつあり、臨床上大きな問題になりつつある。

また、イミペネムは人の腎臓で腎デヒドロペプチダーゼI（以下、DHP-Iと略す。）により分解されるため、尿路感染症に使用できないだけでなく、分解産物により腎毒性を示す。そのためにイミペネムは、単独で投与することができず、シラスタチン（cilastatin）のようなDHP-I阻害剤と併用しなければならない問題点がある [ジャーナル オブ アンチマイクロビアル ケ

モテラピィ (J.Antimicrob.Chemother.)、第12巻 (Suppl D)、1頁 (1983年)]。

さらにイミペネムには中枢神経系及び腎に対する副作用も問題となっている。従って、難治性感染症の起炎菌、特に MRSA 及び MRCNS に対する抗菌力の改善、DHP-I に対する安定性の向上、腎毒性の軽減、中枢神経系に対する副作用の少ない薬剤の開発が強く望まれている。

一方、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質に対する重要な耐性因子の一つである  $\beta$ -ラクタメースは、そのアミノ酸一次配列から、クラス A、クラス B、クラス C およびクラス D に分類される。クラス B に属する  $\beta$ -ラクタメースは、活性中心に亜鉛を含む金属酵素である点で、活性中心にセリン残基を有する他のクラス (クラス A、クラス C およびクラス D) のセリン酵素とは、系統発生的に異なる。

クラス B の  $\beta$ -ラクタメースは、カルバペネム化合物を加水分解することから、一般的にカルバペネメースと呼ばれているが、セファロスポリン化合物およびペニシリン化合物をより効率よく加水分解ためこの呼称では誤解を生ずるとの見解から、メタロー  $\beta$ -ラクタメースと称呼することが推奨されるようになった [B.A.Ramussen et. al.(ビー エイ ラムセン等)、Antimicrob. Agents Chemother.(アンチマイクロビアル・エーゲント・ケモセラピー)、第 41 巻、第 2 号、第 223 - 232 頁、1997 年および D.M. Livermore (ディ・エム・リブモアー)、ASM News (エイ・エス・エム・ニュース)、第 59 巻、第 3 号、第 129 - 135 頁、1993 年]。

メタロー  $\beta$ -ラクタメースには、染色体由来の酵素とプラスミド由来の酵素の 2 種類があり、前者の酵素を産生する菌としては、例えば *Stenotrophomonas(Xantomonas) maltophilia* [ステノトロフォモナス (キサントモナス) マルトフィリア]、*Bacteroides Fragilis* (バクテロイデス フラギリス)、*Aeromonas hydrophilia* (アエロモナス ヒドロフィリア)、*Bacillus cereus* (バチルス セレウス) 等の菌が挙げられ、これらは比較的古くから知られている。

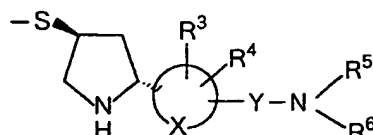
他方、後者の伝達性プラスミド由来の酵素を産生する菌としては、最近、臨床において難治性感染症の起炎菌として分離されている、例えば

*Pseudomonas aeruginosa* (シュードモナス エルギノーサ)、  
*Serratia marcescens* (セラチア マルセッセンス)、*Klebsiella pneumoniae*  
 (クレブシエラ ニューモニエ)、*Bacteroides fragilis* (バクテロイデス フ  
 ラギリス) 等が発見されている [M.Watanabe et. al.(エム・渡辺等)、  
 5 Antimicrob. Agent Chemother.(アンチマイクロビアル・エージェント・ケモ  
 セラピー)、第35巻、第1号、第147 - 151頁、1991年およびH.Ito et.  
 al.(エイチ 伊藤等)、Antimicrob. Agent Chemother.(アンチマイクロビ  
 アル・エージェント・ケモセラピー)、第39巻、第4号、第824 - 829頁、1995  
 年]。

10 これらの菌が産生する酵素は、腸内細菌が産生するプラスミド由来の酵素  
 と分子レベルおよび酵素学的性状の点で略同一であり、腸内細菌間に伝播し  
 ていると想定されている。この酵素(メタローβ-ラクタメース)は、カル  
 バペネム化合物のみならず、他のβ-ラクタム系抗生物質にも耐性となるの  
 で、将来のβ-ラクタム剤耐性因子として注目を集めている。

15 既存のβ-ラクタメース阻害剤としては、クラスAおよびクラスDに属す  
 るβ-ラクタメースに有効なものは、クラブラン酸およびスルバクタムが挙  
 げられ、アモキシシリン、セフォペラゾンとそれぞれとの合剤が開発されて  
 いる。クラスCに属するβ-ラクタメースにまで阻害スペクトルを広げた阻  
 害剤として、タゾバクタムとピペラシリンとの合剤が開発されているが、十  
 20 分な効果が得られていない。クラスBに属するβ-ラクタメースに対する阻  
 害剤は現在のところ知られておらず、上記の伝達性プラスミドの発見を契機  
 として、クラスBに属するβ-ラクタメース阻害剤の研究開発が盛んに行わ  
 れている。

本発明化合物の特徴は、カルバペネム骨格の2位置換基が、



30 なる立体配置の部分構造を有することであるが、該部分構造を有するカルバ

ペネム化合物は、文献未記載の新規な化合物である。本発明を開示したり示唆したりする先行技術は全く知られていない。

本発明のカルバペネム化合物の構造的な大きな特徴は、ピロリジン環の2及び5位の置換基の立体配位にある。これらはピロリジン環の2及び5位の不斉炭素に基づき、4種の異性体が存在するが、本発明化合物はトランスの立体配位を有する (2R,4S) 配位であることを特徴としている。従来、カルバペネム骨格の2位にピロリジン環を有する化合物は知られていたが、その置換基の立体配位は限られていて、本発明のようにトランス配位を有する (2R,4S) 置換配位ピロリジニルチオ基を有する化合物は、文献上は後述のように唯一報告されているのみである。

本発明に最も類似する先行技術としては、WO9523150号公報（以下、A公報という。）および特開昭63-170379号公報（以下、B公報という。）が挙げられる。

A公報には、カルバペネム化合物として、A2-W-A3-Arなる置換基が置換したピロリジニルチオ基を有する化合物が記載されている。

しかしながら、A公報の記載によれば、明細書第9頁第26行目以降には、適当な置換基を有するピロリジニルチオ基の立体配位について、好適な化合物はシスの立体配位を有する (2'S,4'S) 配位および (2'R,4'R) 配位の化合物であると言及されており、本発明の特徴であるピロリジン環の2及び5位の置換基の立体配位（トランス配位）については一切言及されておらず、全く示唆されていない。

また、該明細書にはトランスの立体配位を有するであろうと推定される化合物として、カルバペネム骨格の2位に 5-[(4-アミノメチル)フェニル]ピロリジン-3-イルチオ基を有する化合物（実施例139）が記載されているが、単に2種類のジアステレオマーの物理化学データが羅列されているのみで、当該ジアステレオマーのピロリジン環の立体化学については特定も明記されていない上、如何なる抗菌活性を有するかも示されていない。

またB公報には、カルバペネム化合物として、カルバペネム核の2位に適当な置換基を有していてもよい複素環式基であるR<sup>4</sup>なる置換基が置換したピロリジニルチオ基を有する化合物が記載されている。

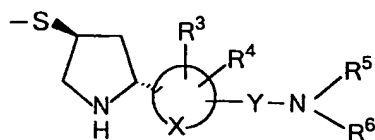
しかしながら、B公報の記載によれば、ピロリジン環の不斉炭素原子に基づく立体異性体については何ら言及されていないばかりか、明細書第7頁左  
欄第12行目以降には、「目的化合物 (I) 及び後述の原料化合物において、不  
斉炭素原子に基づく光学異性体のような1または2以上の立体異性体対が存  
5 在するが、このような異性体もこの発明の範囲内に包含されるものとする」  
と一般的に記載されているに過ぎず、本発明の特徴であるピロリジン環の2  
及び5位の置換基の立体配位（トランス配位）について示唆する記載はない。  
さらには、B公報において実施例として挙げられている化合物は、すべてシス  
配位の(2S,4S) 置換配位ピロリジニルチオ基を有するものに限定されているこ  
10 ことから、当業者においては、ピロリジン環の2及び5位の置換基の立体配位が  
トランス配位であることが有利であることは認識されていないのが現状であ  
る。

さらには、現在までにクラスBに属する $\beta$ -ラクタメースに対し阻害作用  
を有する化合物としては、*Streptomyces* (ストレプトミセス) 属に属する微生物  
15 の醗酵培養液から単離されたフェナジン誘導体 [M.L.Gilpin et. al.(エム  
エル ギルピン等)、J. Antibiotics (ジャーナル オブ アンチビオチック  
ス)、第48巻、第10号、第1081-1085頁] およびピロリジン並びにチアゾール  
誘導体 (WO9710225号公報) が知られているのみで、これらの化合物は本  
発明の化合物とは全く構造が異なる化合物である。また、WO9723483号公  
20 報（以下、C公報という。）には、 $\beta$ -ラクタメース阻害活性を有するカルバ  
ペネム化合物が記載されているが、如何なるクラスに属する $\beta$ -ラクタメー  
スに対して阻害活性を示すのか、具体的に開示されていない。したがって、  
本発明の化合物がクラスBに属する $\beta$ -ラクタメースに対し阻害作用を有す  
ることは全く知られていない。

#### 25 発 明 の 開 示

本発明者等は、広範な抗菌スペクトルと優れた抗菌力及びクラスBに属す  
る $\beta$ -ラクタメースに対する阻害作用を有し、かつDHP-Iに耐性の新規な  
カルバペネム化合物を提供することを目的とし、鋭意研究した。


その結果、カルバペネム骨格の2位に、一般式



5


[式中、 $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基、カルボキシ基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

15

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より

り選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、  
 Yは、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を示す（ただし、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子、

25

式  で示される基がベンゼン環、Yがメチレン基、かつ

30

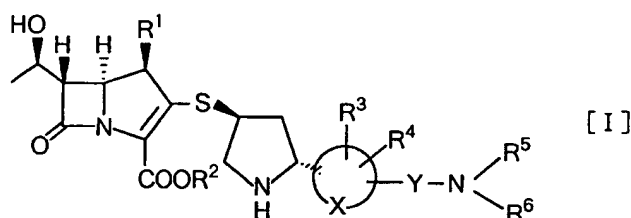
$R^5$ および $R^6$ が水素原子の場合を除く)] で表される基を有する本発明のカル




バペネム化合物は、文献未記載の新規な化合物であり、広範囲のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する強い抗菌力及びクラスBに属する $\beta$ -ラクタメースに対し阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

さらには、本発明者らは、本発明の一般式 [I] の化合物がピロリジン環の2及び5位の置換基の立体配位がトランス配位に由来して、生体内中で、代謝を受け難く、シス配位の化合物に比べて極めて安定性の高い化合物であることを見い出して、本発明を完成した。

本発明は、一般式




[式中、 $R^1$ は、水素原子または低級アルキル基、 $R^2$ は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属、 $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミノ基またはカルバモイル基、カルボキシ基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より

り選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、

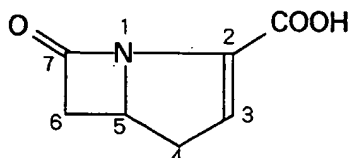
Yは、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を示す（ただし、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、Yがメチレン基、かつ

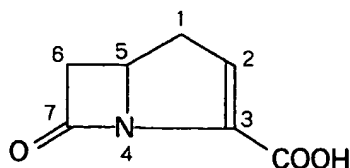
R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子の場合を除く) で表される化合物、その製造法並びに抗菌剤及びメタローβ-ラクタメース阻害剤としての用途に関する。

次に本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

本発明の化合物は、基本構造



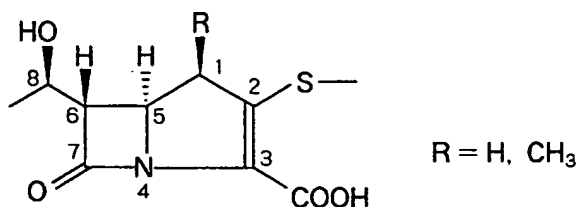
を有し、系統的に7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸と呼ばれる。本明細書では、簡易化のために慣用的に広く使用されているカルバペネムに基づく番号を付し、その基本構造を1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸と記載する。



本発明は、カルバペネム骨格の1位、5位、6位及び8位の不斉炭素原子に基づく光学異性体及び立体異性体を包含するが、これら異性体で好適な化合物は、チエナマイシンのような立体配置を有する5R,6S配置 (5,6-トランス)

で、かつ8位の炭素原子がR配置の化合物である(5*R*,6*S*,8*R*)配置の化合物、または1位にメチル基を有する場合は(1*R*,5*S*,6*S*,8*R*)配置の化合物を挙げることができる。

5



10 低級アルキル基とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基等が好適である。

15 シクロ低級アルキル基とは、炭素数3ないし6個の環状のアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、中でも、シクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

20 低級アルケニル基とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルケニル基を示し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタンジエニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基等が好適である。

25 低級アルキニル基とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキニル基を示し、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられ、中でも、2-プロピニル基、2-ブチニル基等が好適である。

30 低級アルコキシ基とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキルオキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ

基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基等が好適である。

低級アルキルチオ基とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられ、中でも、メチルチオ基、エチルチオ基、*t*-ブチルチオ基等が好適である。

アミノ低級アルキルカルボニル基とは、アミノ基が置換した炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキルカルボニル基を示し、例えばアミノメチルカルボニル基、2-アミノエチルカルボニル基、3-アミノプロピルカルボニル基、2-アミノ-1-メチルエチルカルボニル基、4-アミノブチルカルボニル基、3-アミノ-2-メチルプロピルカルボニル基、2-アミノ-1,1-ジメチルエチルカルボニル等が挙げられ、中でもアミノメチルカルボニル基、2-アミノエチルカルボニル基、2-アミノ-1,1-ジメチルエチルカルボニル等好適である。

低級アルキルイミドイル基とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルイミドイル基、エチルイミドイル基、プロピルイミドイル基、イソプロピルイミドイル基、ブチルイミドイル基、*sec*-ブチルイミドイル基、*t*-ブチルイミドイル基、ペンチルイミドイル基、ヘキシルイミドイル基等が挙げられ、中でも、メチルイミドイル基、エチルイミドイル基、*t*-ブチルイミドイル基等が好適である。

アリール基とは、例えばベンゼン環、ナフタレン環等が挙げられ、中でもベンゼン環、ナフタレン環が好適である。

炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基とは、メレン基、エチレン基、メチルメチレン基、プロピレン基、ジメチルメチレン基、ブチレン基等が挙げられ、中でも、メチレン基、エチレン基、プロピレン基等が好ましい。

3員ないし6員のシクロアルキレン基とは、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキセン基等が挙げられ、中でも、シクロプロピレン基、シクロブチレン基等が好ましい。

エステル残基とは、例えばアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等のアルカノイルオキシメチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基等のアルコキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等が挙げられる。

アルカリ金属とは、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属が挙げられ、中でも、ナトリウムが好適である。

カルボキシ基の保護基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2,2,2-トリクロロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基等のハロ置換低級アルキル基；例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-アセトキシエチル基、1-プロピオニルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基；例えば1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基；例えば2-プロペニル基、2-クロロ-2-プロペニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ブテニル基、シンナミル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス(*p*-メトキシフェニル)メチル基等のアラルキル基；例えば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基；例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；インダニル基、フタリジル基、メトキシメチル基等が挙げられ、特に2-プロペニル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

水酸基の保護基とは、例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-

ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えば*t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、特に2-プロペニルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

アミノ基の保護基とは、例えばベンジリデン基、*p*-クロロベンジリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、サリチリデン基、 $\alpha$ -ナフチリデン基、 $\beta$ -ナフチリデン基等のアラルキリデン基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス(*p*-メトキシフェニル)メチル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、オキサリル基、スクシニル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等のハロ置換低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等のハロ置換低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、

5 *o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特に、2-プロペニルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

$R^1$  は、水素原子または低級アルキル基を示す。


$R^2$  は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属を示す。

10  $R^3$  および  $R^4$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基を示し、中でも、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ基が好適であり、特に、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基が好適である。

15  $R^5$  および  $R^6$  は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基、カルボキシ基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、中でも、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基が好適であり、特に水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基が好適である。

20

25

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群よ

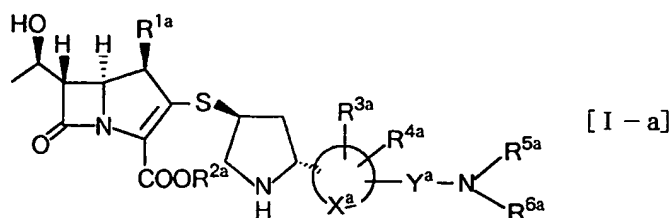
30 り選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる

群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基を示し、中でも、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より選ばれるアリール基、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員または6員のシクロアルキル基が好ましく、特にベンゼン環およびナフタレン環からなる群より選ばれるアリール基、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基またはシクロヘキシル基が好適である。

Yは、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を示す。

ここで、一般式 [I] の化合物を具体的に説明する。


一般式 [I] の化合物の中、好適な化合物群は、一般式




[式中、R<sup>1a</sup>は、水素原子または低級アルキル基、R<sup>2a</sup>は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、カルバモイル基またはヒドロキシ基、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキ



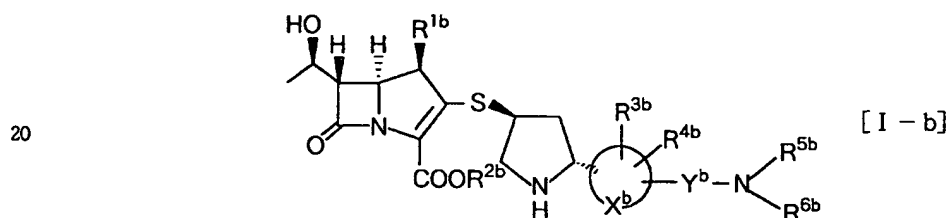
ル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群よ


- 5 り選ばれるアリール基、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員または6員のシクロアルキル基、Y<sup>a</sup>は、単結合または低級アルケニル基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基、スルファモイル基およびチオカルバモイル基からなる群より選ばれる
- 10 1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を示す（ただし、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、Y<sub>a</sub>がメチレン基、かつ


- 15 R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>が水素原子の場合を除く)] で表される化合物であり、特に一般式



- 25 [式中、R<sup>1b</sup>は、水素原子または低級アルキル基、R<sup>2b</sup>は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基、R<sup>5b</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アル
- 30 ルキル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群よ

り選ばれるアリール基、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれ  
 る芳香族複素環基またはシクロヘキシル基、Y<sup>b</sup>は、単結合または低級アルケ  
 ニル基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基およびスルフ  
 ァモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、3員ないし6  
 員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状  
 のアルキレン基を示す（ただし、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、Y<sub>b</sub>がメチレン基、かつ

R<sup>5b</sup>およびR<sup>6b</sup>が水素原子の場合を除く)] で表される化合物が好適である。

一般式 [I] の化合物の医薬として許容される塩としては、医薬上許容され  
 る慣用的なものを意味し、カルバペネム骨格の3位のカルボキシル基または2  
 位側鎖上の塩基または酸性残基における塩類を挙げることができる。

該カルボキシル基または酸性残基における塩基性付加塩としては、前記の  
 R<sup>2</sup>がアルカリ金属である例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属  
 塩の他；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例  
 えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジ  
 シクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ト  
 リエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；例えばN,N'-ジベ  
 ンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコ  
 リン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテ  
 トラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメ  
 チルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブ  
 チルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルア  
 ンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性  
 アミノ酸塩等が挙げられる。

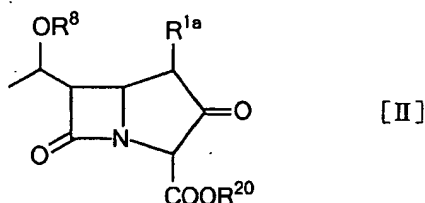
2位側鎖上の塩基における酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸

塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

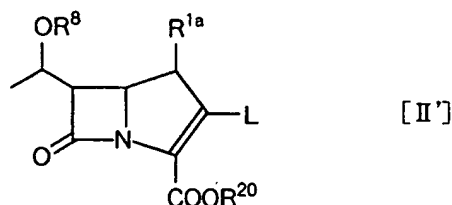
一般式 [I] の化合物の医薬として許容される無毒性エステルとしては、カルバペネム骨格の 3 位のカルボキシル基における医薬上許容される慣用的なものを意味し、前記の  $R^2$  のエステル残基とのエステルを挙げることができる。

次に本発明化合物の製造法について説明する。

一般式



[式中、 $R^{1a}$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^8$  は水素原子または水酸基の保護基、 $R^{20}$  は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す] で表される化合物と不活性有機溶媒中、塩基の存在下で活性化試薬とを反応させて、一般式



[式中、L は脱離基を示し、 $R^{1a}$ 、 $R^8$  及び  $R^{20}$  は前記の意味を有する] で表される反応性誘導体 [II'] に誘導する。

上記反応で使用される不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩

化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルりん酸トリアミドまたは上記溶媒の混合物が挙げられ、特にアセトニトリル、ベンゼン等が好ましい。

5 反応で使用される塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0]  
10 ノナー5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等が好ましい。

反応で使用される活性化試薬としては、例えばトリフルオロ酢酸無水物、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、*p*-トル  
15 エンスルホン酸無水物等の酸無水物；例えばメタンスルホニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリド、ジフェニルクロロホスファート等の酸クロリドが挙げられ、特にジフェニルクロロホスファートが好ましい。

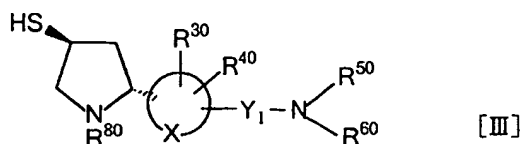
一般式 [II'] の基Lは脱離基を意味し、例えばトリフルオロアセトキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、*p*-  
20 ルエンスルホニルオキシ基、ジフェノキシホスホリルオキシ基等が挙げられ、特にジフェノキシホスホリルオキシ基が好ましい。

反応は一般式 [II] の化合物1モルに対して、塩基1~3モル、好ましくは1~1.5モル、活性化試薬1~1.2モルが使用される。

25 反応は-40~50℃、好ましくは-20~20℃の温度範囲で行い、通常0.5~3時間で定量的に完結する。

反応終了後、常法に従って処理して、一般式 [II] の反応性誘導体 [II'] が定量的に得られる。


一般式 [II] の化合物またはその反応性誘導体 [II'] と一般式



5

[式中、 $R^{30}$  および  $R^{40}$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、 $R^{50}$  および  $R^{60}$  は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基および保護されていてもよいヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

15


式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より

20

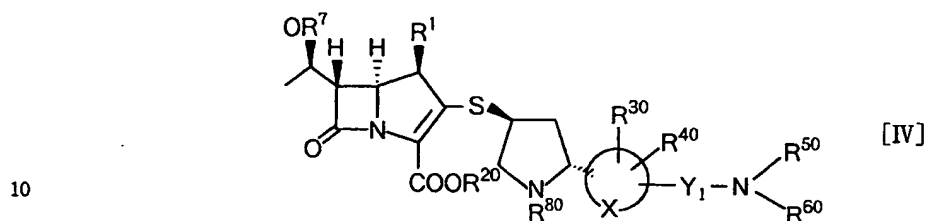
り選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、 $Y_1$  は、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基、 $R^{80}$  は、水素原子またはイミノ基の保護基を示す（ただし、 $R^{30}$  および  $R^{40}$  が水素原子、

25


30

式  で示される基がベンゼン環、Y<sub>1</sub>がメチレン基、かつ

R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>が水素原子の場合を除く)] で表される化合物またはその塩との  
 5 反応は、前記記載の不活性有機溶媒及び塩基を用いて行われ、一般式



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>、R<sup>60</sup>、R<sup>80</sup>、

15 式  で示される基およびY<sub>1</sub>は前記の意味を有する] で表される化

合物を製造することができる。

反応は、一般式 [II] の化合物または反応性誘導体 [II'] 1モルに対して、  
 塩化リチウム等の塩1~5モル、好ましくは1.5~2モル及び一般式 [III] の化  
 20 合物1~3モル、好ましくは1.2~1.5モルを使用し、-40~60℃、好ましく  
 は0~30℃の温度範囲で、通常3~30時間で完結する。

また、一般式 [IV] の化合物は、一般式 [II] の化合物から、一段階で製造  
 することもできる。即ち、一般式 [II] の化合物から誘導した反応性誘導体  
 [II'] を単離することなく、同一反応系で一般式 [III] の化合物を前記と同様  
 25 の反応に付し、一般式 [IV] の化合物を効率よく製造することができる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV] で表される化合物の粗生成  
 物を得、精製することなく脱保護反応に付すことができる。該粗生成物 [IV]  
 は結晶化またはシリカゲル等によるカラムクロマトグラフィーに付し、精製  
 することが好ましい。

30 このようにして得られた一般式 [IV] の化合物から、必要に応じて、水酸

基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行い、更に必要に応じて、このようにして得られた化合物をその医薬として許容される塩または無毒性エステルに変換することにより、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

- 5       保護基の除去はその種類により異なるが、常法に従って、例えば加溶媒分解、化学的還元または水素化により行われる。

前記一般式 [IV] において、水酸基及び／またはアミノ基の保護基が、例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基であり、カルボキシル基の保護基が、例  
10       ばベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基等のアラルキル基である場合には、例えば酸化白金、白金線、白金黒等の白金触媒；例えばパラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素等のパラジウム触媒を用いる接触水素化により保護基を除去することができる。

- 15       接触水素化反応に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸等またはこれらの有機溶媒と水あるいはりん酸塩等の緩衝液との混合溶媒が挙げられる。

接触水素化反応は、1～4気圧の水素ガス気流下に0～50℃の温度範囲で、0.5～24時間、好ましくは5～15時間で完結する。

- 20       前記一般式 [IV] において、水酸基及び／またはアミノ基の保護基が、例えばアリルオキシカルボニル基であり、カルボキシル基の保護基が、例えばアリル基である場合には、アリル基の捕捉剤を含有する不活性有機溶媒中、有機可溶性のパラジウム錯体触媒を反応させて保護基を除去することができる [W.マッコムビ (McCombie) 等の方法、ザ ジャーナル オブ オーガ  
25       ニック ケミストリー (J.Org.Chem.)、第47巻、587～590頁 (1982年) 及びF.グイベ (Guibé) 等の方法、同一文献、第52巻、4984～4993 (1987年) 参照]。

- 30       反応に用いる溶媒としては、例えば水、アセトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム等あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

この反応に使用される好適なパラジウム化合物錯体としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、塩化パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、テトラキス (トリフェノキシホスフィン) パラジウム (0)、  
5 テトラキス (トリエトキシホスフィン) パラジウム (0)、ビス [エチレンビス (ジフェニルホスフィン)] パラジウム (0)、テトラキス [トリ (2-フリル) ホスフィン] パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) アセタート等が挙げられる。

アリル基の捕捉剤としては、例えばジメドン、ギ酸、酢酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム、ピロリジン、ピペリジン、水素化トリブチルすず等を挙げる  
10 ことができる。

反応は、一般式 [IV] の化合物1モルに対して、触媒0.01~0.5モル、求核剤1~6モルを使用し、-10~50℃の温度範囲、好ましくは0~30℃の温度  
15 範囲で行われ、通常0.5~3時間で完結する。

また、前記一般式 [IV] において、水酸基及び/またはアミノ基の保護基が $\alpha$ -ニトロベンジルオキシカルボニル基で、カルボキシル基の保護基が $\alpha$ -ニトロベンジル基である場合には、光反応によって保護基を除去することができる [アミット (Amit) 等の方法、ザ ジャーナル オブ オーガニック  
20 ケミストリー (J.Org.Chem.)、第39巻、192~196 (1974年) 参照]。

保護基の除去反応の終了後、通常の処理法により、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、または凍結乾燥または結晶化等の操作により、一般式 [I] の化合物を単離することができる。

尚、一般式 [IV] の化合物の3位のカルボキシル基の保護基が、例えばアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシ  
25 アルキル基；例えばメトキシメチル基、インダニル基、フタリジル基等である場合、このようなエステルは生体内で生理的に加水分解されるので、保護基を除去することなく、直接、ヒトまたは動物に投与することができる。

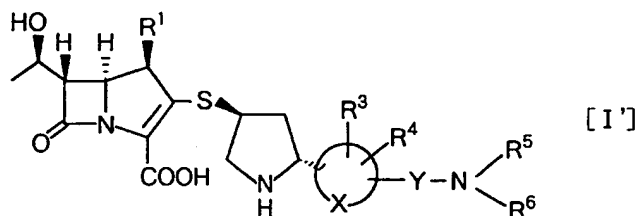
一般式 [I] の化合物は、常法により医薬として許容される塩またはエステル  
30 とすることができる。




一般式 [II] で表される出発原料は、例えば  $R^2$  が水素原子である場合、ザ  
 ルツマン (Salzmann) 等の方法 [ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミ  
 カル ソサエティ (J.Am.Chem.Soc.)、第102巻、6161~6163頁 (1981年)  
 参照];  $R^2$  がメチル基である場合、シー (Shih) 等の方法 [ヘテロサイクルズ  
 (Heterocycles)、第21巻、29~40頁 (1984年) 参照] またはそれらに準ず  
 る方法に従い製造することができる。

一般式 [III] の化合物は、参考例1及び参考例2に準じて製造することが  
 できる。

本発明の化合物は、それを有効成分とする医薬、特に抗菌剤及びメタロー  
 $\beta$ -ラクタメース阻害剤として使用することができるが、かかる医薬、特に  
 抗菌剤及びメタロー  $\beta$ -ラクタメース阻害剤における本発明の化合物は、一  
 般式 [I']



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、

式  で示される基およびYは前記の意味を有する] で表される化

合物、そのカルバペネム骨格の3位のカルボキシル基における医薬として許  
 容されるエステルもしくは塩、または該化合物、エステルもしくは塩の2位側  
 鎖上の塩基性もしくは酸性残基における、3位カルボキシル基との内部塩を包  
 含する、医薬として許容される塩、特に一般式 [I] で表される化合物であ  
 ることができる。ここにおいて、医薬として許容されるエステルや塩は上述  
 したものを包含する。

本発明の化合物は、各種のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗

菌活性を示す。

本発明の化合物の有用性を具体的に示すために、細菌に対する試験管内抗菌活性を A 公報の実施例 139A および B 公報の実施例 10 - 3) の化合物（いずれも立体配位がシスの化合物）を対照化合物として、下記の寒天平板希釈法により測定した [日本化学療法学会標準法：ケモテラピー (Chemotherapy)、第 29 巻、76~79 頁 (1981 年)]。ミューラー ヒントン ブロス (Mueller Hinton broth) 中で一夜培養した各試験菌株の一白金耳 (接種菌量： $10^6$ CFU/ml) をミューラー ヒントン アガー (MH agar) に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、37℃で 16 時間培養した後、最小発育阻止濃度 (MIC： $\mu$ g/ml) を測定した。本発明化合物の最小発育阻止濃度を測定した。なお、試験菌株として MRSA を使用する場合は、上記寒天平板希釈法に準じて、試験培地として 2% 塩化ナトリウムを加えた培地を使用し、培養条件は 35℃、48 時間として本発明化合物の最小発育阻止濃度 (MIC： $\mu$ g/ml) を測定した。その結果を表 1 に示す。

表 1 最小発育阻止濃度 (MIC： $\mu$ g/ml)

試験菌	実施例 14 の化合物	実施例 15 の化合物	実施例 32 の化合物	A 公報実施例 139A の化合物	B 公報実施例 10 - 3) の化合物
<i>E.coli</i> NIHJ JS2	0.025	0.025	0.025	0.05	0.05
<i>P.aeruginosa</i> IFO-3445	0.1	0.2	0.39	0.78	3.13
MRSA BB6294	3.13	3.13	3.13	6.25	25

本発明の化合物は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して、広範な抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有し、これら病原菌を起炎菌とするヒトの細菌感染症の治療及び予防のための抗菌剤として有用な化合物である。本発明の抗菌剤に感受性のある代表的な病原体としては、例えばスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 属、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属、エシェ

リキア (*Escherichia*) 属、エンテロバクター (*Enterobacter*) 属、クレブシエラ (*Klebsiella*) 属、セラチア (*Serratia*) 属、プロテウス (*Proteus*) 属、シュエドモナス (*Pseudomonas*) 属等の菌種を挙げることができる。

本発明の化合物は、強いメタローβ-ラクタメース阻害活性をも示す。

5 <β-ラクタメース阻害試験>

*Pseudomonas aeruginosa* GN17203 (シュエドモナス エルギノーサ GN17203) 由来のプラスミド pMS350 にコードされたメタローβ-ラクタメースを精製して使用し、該酵素は、予め SDS/PAGE にて単一のバンドであることを確認した (比活性: 70U/mg 蛋白)。なお、酵素活性 (U) は、100  
10 μM の塩化亜鉛を添加した 10mM 3-モルホリノプロパンスルホナート緩衝液 (pH 7.0) (以下、MOPS 緩衝液という) に溶解した 100 μM のイミペネムを反応温度 30℃ にて、1 分間当たり 1 μM のイミペネムを加水分解する酵素量を 1U (単位) とした。

本試験におけるスクリーニング系の基質は、Nitrocefin®  
15 (ニトロセフィン®, OXOID) を使用する。96 ウェルプレートの各ウェルに、10mM MOPS 緩衝液で溶解した被検薬剤の 1 μl をメタローβ-ラクタメース調製液 25 μl (酵素活性: 3~6mU/ml) に加え、混合した後、50 μg/ml のニトロセフィン® 75 μl を添加、混合し、最終基質濃度が 37.5 μg/ml に調製し、30℃ で 15 分間反応させた。酵素反応は、加水分解されたニトロセ  
20 フィン™ の量をマイクロプレートリーダーを用いて波長 492nm で測定することにより求めた。なお、本スクリーニング系においては、キレート作用による阻害効果を除くため、Zn<sup>2+</sup> (100 μM) を添加した条件下で行い、阻害剤の代わりに MOPS 緩衝液を添加したのを対照として、50% 阻害を示す被検薬剤濃度を IC<sub>50</sub> として算出した。その結果を表 2 に示す。

25

30

表2：メタローβ-ラクタメース阻害活性

被検化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
参考例1の化合物	< 0.1
C公報の例示化合物1-1	> 10
C公報の例示化合物3-4	> 10

本発明化合物は、メタローβ-ラクタメース阻害剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

さらには、本発明化合物は、イミペネムに比べて、中枢神経症状及び腎毒性が顕著に改善された、極めて毒性が低く、安全性の高い化合物である。以下に、本発明の化合物について各種の毒性試験を行った。

第1に、本発明化合物の中枢神経系の毒性試験について説明する。

#### < 中枢神経系の毒性試験 >

7週令雄性SDラット(n=5)の右側脳室に慢性ガイドカニューレを挿入し、歯科用レンジで固定する。1週間の回復期間の後、A公報の実施例139の化合物を対照化合物として、被検化合物を生理食塩水に溶解し、およそpH 7に調整した後、マイクロシリンジを使用して、側脳室内に200~400 μg/10 μl/head投与する。投与後30分間観察ゲージ内で行動観察を行う。その結果を表3に示す。

表3 ラットにおける中枢神経毒性試験

被検化合物	投与量 ( $\mu$ g/ラット)	痙攣症例	死亡例
実施例 1	400	0/5	0/5
実施例 14	200	0/5	0/5
実施例 15	200	0/5	0/5
A 公報実施例 139A の化合物	100	4/5	1/5
A 公報実施例 139B の化合物	100	4/5	1/5

以上の結果から、本発明化合物は中枢神経系に毒性を何ら示さず、死亡例も認められなかった。

次に、本発明化合物の急性毒性試験について説明する。

#### <急性毒性試験>

実施例 24 の化合物を代表化合物として、「GLP 基準及び毒性試験法ガイドライン解説書」(厚生省薬務局審査課監修；薬事日報社)にしたがって、6週令 ICR 雄性マウスに対して、被検化合物を注射用蒸留水で薬液濃度が 60.75 mg/ml となるように希釈し、1ml/min の投与速度で、単回尾静脈内投与を行った。投与後 5 日間にわたり死亡状況及び運動性の一般性状を観察した。その結果を表 4 に示す。

表4 マウスの急性毒性

投与量 (mg/kg)	生存数	運動性一般症状
1500	5/5	異常なし
1000	5/5	異常なし
500	2/2	異常なし

次に、本発明化合物の生体内における安定性試験について説明する。

<生体内安定性試験>

4歳令雄性アカゲザル（体重5.48kg）に対して、実施例1の化合物を代表化合物としA公報の実施例139Bの化合物を比較化合物として使用し、被検薬  
剤10mg/kgを5分間かけて静脈内投与する。薬剤投与後0-1時間及び1-2時間の間に採取した尿を氷冷下で保存し、使用直前に120℃で30分間活性化処理したTLCプレート（Silica gel 60F-254（Merck社製）に、採取した尿を4μlスポットし、密閉容器内で溶媒展開をした（展開溶媒：CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>COOH/25% NH<sub>4</sub>OH = 45:30:6:2（pH5.3）。展開終了後、容器からTCLプレートを取り出し、展開溶媒を蒸発除去した。試験菌株（*B.subtilis* ATCC12432）が含まれたAM-1培地（Difco社製）に、TLCプレートのシリカゲル面を接触させて室温で30分間放置した。TLCプレートを剥がし、37℃で一晩培養した。試験菌の成育が阻害され、クリアーゾーンが形成されたR<sub>f</sub>値を求めた。なお対照として、被検化合物を10mmol MOPS緩衝液（pH7）に濃度が250μg/mlとなるように溶解し、TLCプレートに2μlスポットした。その結果を表5に示す。

表5 生体内安定性試験

	R <sub>v</sub> 値		
	対照	薬剤投与後0-1時間 間の蓄積尿	薬剤投与後1-2時間 間の蓄積尿
実施例1の化合物	0.40	0.40	0.40
実施例1の化合物の 活性代謝物	未検出	未検出	未検出
A公報の実施例139B	0.47	0.47	未検出
A公報の実施例139B の化合物の活性代謝物	未検出	0.82	0.82

以上の結果から、本発明化合物（ピロリジン環の2及び5位の置換基の立体配位がトランス配位）は、比較化合物であるピロリジン環の2及び5位の置換基の立体配位がシス配位である化合物に比較して極めて安定性が高く、生体内において代謝を受けない安全性の高い化合物であることは明らかである。

本発明化合物は、抗菌剤及びメタローβ-ラクタメース阻害剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせで行うことができる。具体的には、本発明化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

本発明化合物を抗菌剤及びメタローβ-ラクタメース阻害剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。

該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含むことができる。

液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

又、これらの注射剤は予め溶解したもの他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

又、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度および治療すべき特定部位および患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mgであり、非経口投与、好ましく



は静脈内注射の場合、1日当たり10ないし100mgである。なお、投与回数は、投与方法および症状により異なるが、単回又は2ないし5回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は、必要に応じてシラスタチン [(Z)-7-(L-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプテノイン酸ナトリウム] 等のDHP-I阻害剤 [特開昭56-81518号公報、欧州特許第28,778号、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J.Med.Chem.)、第30巻、1074頁 (1987年)] と組合せて投与することもできる。

#### 実施例および参考例

実施例、参考例及び製剤例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例及び参考例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60F<sub>245</sub> (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel® C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORB® SP-B-ODS (Chemco) または YMC-GEL® ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。高速液体クロマトグラフとしては、JASCO 800シリーズ (日本分光) を用いた。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシドまたは重クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、重水溶液で測定する場合には、内部基準として2,2-ジメチル-2-シラペンタン-5-スルホナート (DSS) を用い、XL-200 (200MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s: シングレット

d: ダブレット

dd: ダブル ダブレット

quint: クインテット

m: マルチプレット

br: ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

D<sub>2</sub>O : 重水

5      反応式等における略号の意味を以下に示す。

Ac : アセチル基

Et : エチル基

*n*-Bu : *n*-ブチル基

Bz : ベンジル基

10    *n*-Pr : *n*-プロピル基

*i*-Pr : イソプロピル基

Me : メチル基

Ph : フェニル基

PNB : *p*-ニトロベンジル基

15    POM : ピバロイルオキシメチル基

Py : ピリジル基

TEA : トリエチルアミン

(以下余白)

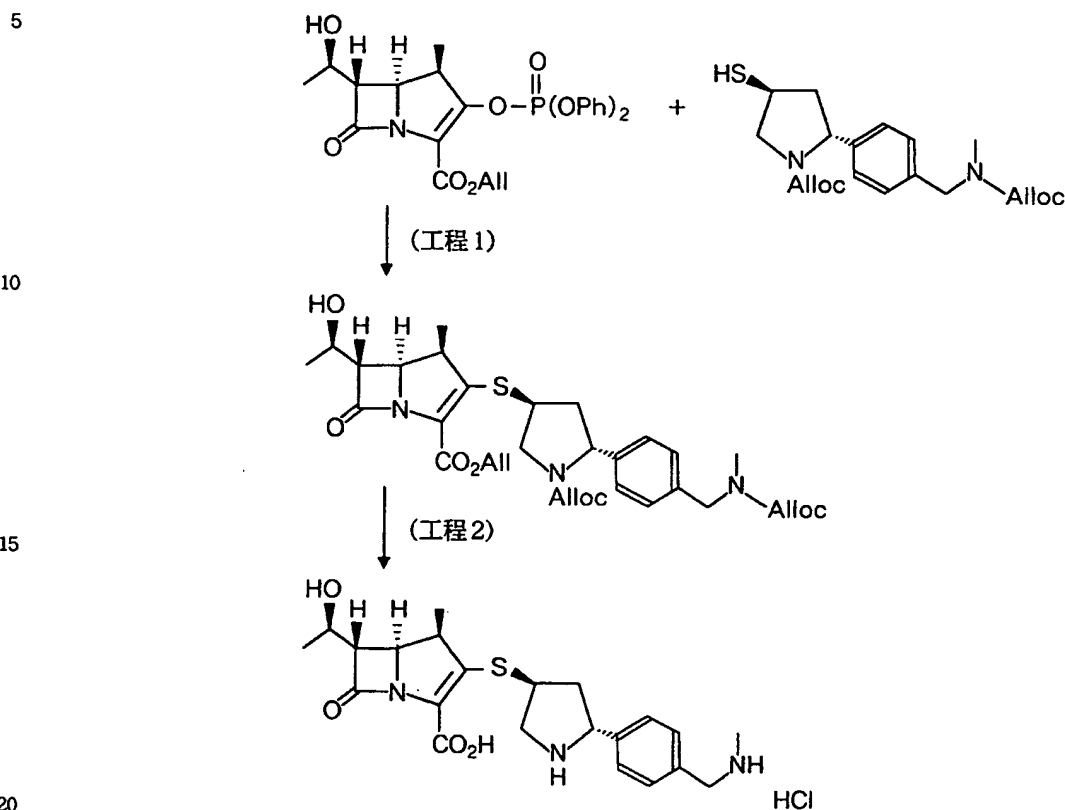
20

25

30

## 実施例1

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - N - メチルアミノメチルフェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 -  
メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



## (工程1)

(2R,4S) - 4 - アセチルチオ - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - (4 - N -  
 アリルオキシカルボニル - N - メチルアミノメチル) フェニルピロリジン  
 25 (83.93g, 194mmol) のメタノール (850ml) 溶液に窒素気流中、氷冷下で、  
 1N NaOH水溶液 (214ml, 214mmol) を加え、反応液を同温度で30分攪拌  
 した。混合物を1N HCl水溶液 (214ml, 214mmol) で中和し、酢酸エチル  
 及び水を加えた。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリ  
 ウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、粗チオール体を得た。アリル (1R,5S,  
 30 6S) - 2 - ジフェノキシホスホリルオキシ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエ

チル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート  
(123.25g, 247mmol) のアセトニトリル (1000ml) 溶液に、上記チオール  
のアセトニトリル (1000ml) 溶液及びジイソプロピルアミン (以下、DIPA と  
略す。) (42.5ml, 252mmol) を窒素気流下に加え、反応液を 6℃ で一夜撹拌し  
た。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。  
有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-  
酢酸エチル 1:4) で精製し、アリル (1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 1 -  
アリルオキシカルボニル - 5 - [4 - (N - メチルアリルオキシカルボニルア  
ミノメチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒド  
ロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシ  
ラート (66.8g, 収率: 53.7%) の無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22 (3H, d, J = 7.2Hz), 1.36 (3H, d, J = 6.3Hz),  
2.26 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.23 (1H, dd, J = 7.1, 2.6  
Hz), 3.30 (1H, m), 3.59 - 3.87 (2H, m), 4.03 (1H, m), 4.24 (2H,  
m), 4.46 (2H, s), 4.58 (1H, m), 4.64 (2H, m), 4.69 (1H, m), 4.83  
(1H, dd, J = 13.5, 5.5Hz), 4.93 (1H, m), 5.12 (1H, m), 5.18 - 5.49  
(6H, m), 5.93 (3H, m), 7.17 (4H, m)

(工程 2)

氷冷下、工程 1 で得られた化合物 (66.3g, 103.6mmol) のメチレンクロリ  
ド (2072ml) 溶液に水 (9.32ml)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジ  
ウム (II) クロリド (3.61g, 5.18mmol) とトリブチルチンヒドリド (100.4  
ml, 373.1mmol) を窒素気流下加えた。混合物を 0℃ で 30 分撹拌した後、減  
圧下溶媒を留去した。得られた残渣を水 (1000ml) に溶かし、逆相カラムク  
ロマトグラフィー (2000ml, 15 - 20% アセトニトリルで溶出) で精製し、目  
的画分を集め、減圧下溶媒を留去し、1N HCl を加え pH 6.0 として、凍結乾  
燥して、標記化合物 (20.21g, 収率: 41.7%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 1.22 (3H, d, J = 7.3Hz), 1.26 (3H, J = 6.3Hz), 2.51

(1H,dd,J = 14.0,7.0Hz), 2.70 (3H,s), 2.74 (1H,m), 3.30 – 3.50 (3H,m),3.85 (1H,dd,J = 12.0,6.0Hz), 4.22 (5H,m), 5.04 (1H,m), 7.53 (4H,s)

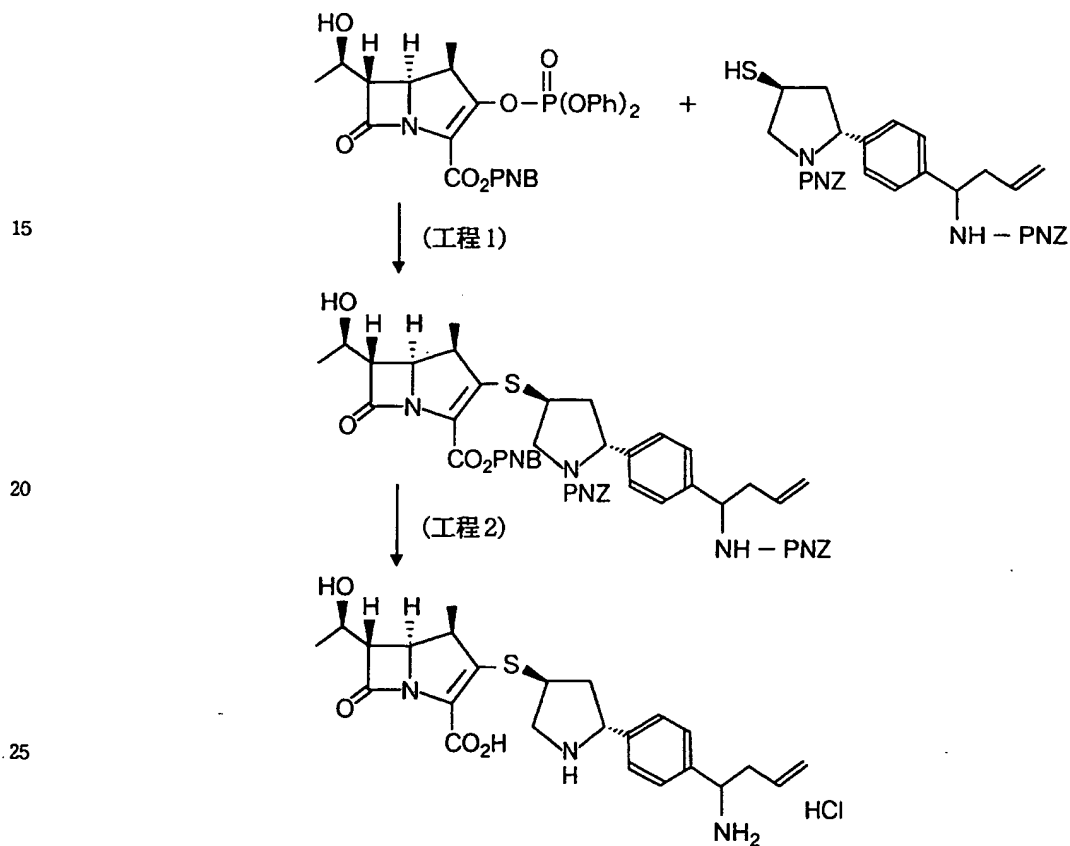
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3373, 2966, 1751, 1587, 1392, 1086

5

## 实施例 2

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノ - 3 - ブテニル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸    ハイドロクロライド

10



**. 25**

(工程 1)

(4S) - 4-ベンゾイルチオ-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-  
2-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ブテニル)]

30

フェニルピロリジン (7.14g, 9.92mmol) のクロロホルム-メタノール (2:1, 300ml) 溶液に窒素気流中、氷冷下で、NaOMe (1.13g, 19.84mmol) を加え、反応液を同温度で4時間攪拌した。混合物を1N HCl水溶液 (19.8 ml, 19.8mmol) で中和し、クロロホルム及び水を加えた。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、粗チオール体を得た。p-ニトロベンジル (1R,5S,6S) - 2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート (5.90g, 9.92mmol) のアセトニトリル (150ml) 溶液に上記チオールのアセトニトリル (150ml) 溶液及び DIPA (3.46ml, 19.84mmol) を窒素気流下で加え、反応液を6℃で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 1:3~0:1) で精製し、ジアステレオマー (I) p-ニトロベンジル (1R,5S,6S) - 2-[(3S,5R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-5-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ブテニル)フェニル]ピロリジン-3-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート (2.69g, 収率: 28.5%) の淡黄色油状物とジアステレオマー (II) p-ニトロベンジル (1R,5S,6S) - 2-[(3S,5S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-5-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ブテニル)フェニル]ピロリジン-3-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート (2.52g, 収率: 26.7%) の淡黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.4Hz), 2.31 (1H, m), 2.38 - 2.61 (3H, m), 3.23 - 3.41 (2H, m), 3.86 (3H, m), 4.04 (1H, m), 4.27 (2H, m), 4.75 - 5.30 (10H, m), 5.49 - 5.76 (2H, m), 6.88 - 8.24 (16H, m)

## (工程2)

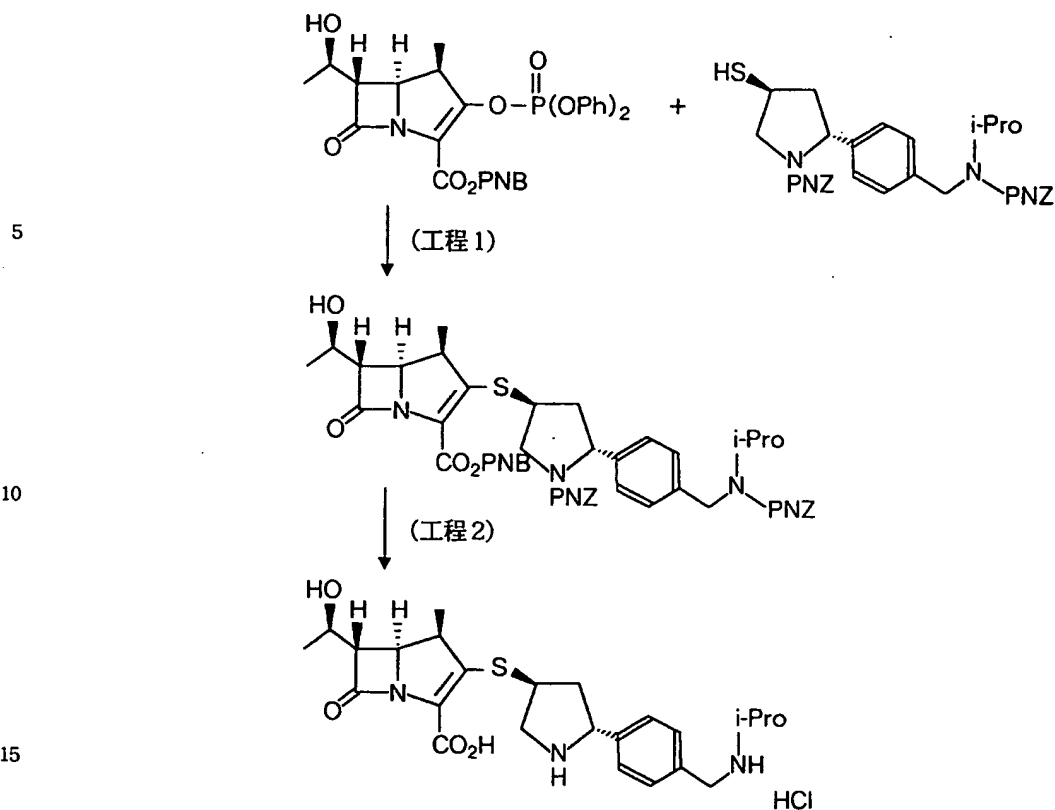
氷冷下、工程1で得られたジアステレオマー (I) (2.69g, 2.83mmol) をテ  
トラヒドロフラン (以下、THF と略す。) (160ml) とりん酸緩衝溶液 (pH =  
6.0, 0.5M, 160ml) の混合液に溶解し、この混合溶液に氷冷下、亜鉛粉末  
5 (32.3g) を加え、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を乾固させ  
ない程度まで減圧留去し、さらに出てきた不溶物を濾別した後、濾液を逆相  
カラムクロマトグラフィー (120ml, 30~50 % メタノール水溶液で溶出) で  
精製し、目的画分を集め、減圧下溶媒を留去し、1N HCl で pH4.5 として、凍  
結乾燥して、標記化合物 (412mg, 収率 : 29.5 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ),  
2.54 (1H, m), 2.75 (2H, dd,  $J = 7.1, 7.1\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, m), 3.37 (1H,  
m), 3.49 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.23 (3H, m), 4.48 (1H, t,  $J = 7.4$   
Hz), 5.10 (1H, m), 5.18 (2H, m), 5.69 (1H, m), 7.53 (4H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1616, 1396, 1288

## 実施例3

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - N - イソプロピルアミノメチル  
20 フェニル]  
ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メ  
チル - 1 -  
カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド  
(以下余白)



## (工程 1)

20 (2R,4S) - 4 - アセチルチオ - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - [4 - (N - イソプロピル - p - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル) フェニル] ピロリジン (1.16g, 1.78mmol) のメタノール (30ml) ・ THF (5ml) 混合溶液に窒素気流中、氷冷下で 1N NaOH 水溶液 (1.78ml, 1.78mmol) を加え、反応液を同温度で 10 分攪拌した。混合物を 1N HCl 水溶液 (2.0ml, 2.0mmol) で中和し、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、粗チオール体を得た。p - ニトロベンジル (1R,5S,6S) - 2 - ジフェノキシホスホリルオキシ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (1.06g, 1.78mmol) のアセトニトリル (40ml) 溶液に上記チオールのアセトニトリル (10ml) 溶液及び DIPA (0.47ml, 2.69mmol) を窒素気流下で加え、反応液

25

30



を6℃で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 酢酸エチル) で精製し、p-ニトロベンジル (1R,5S,6S) -6- [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2- [(3S,5R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-5-[4-(N-イソプロピル-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル)フェニル]ピロリジン-3-イルチオ]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート (1.23g, 収率: 71.5%) の淡黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (3H,d,J = 6.7Hz), 1.18-1.32 (3H,m), 1.38 (3H,d,J = 6.2Hz), 2.28 (1H,m), 2.45 (1H,m), 3.22-3.42 (2H,m), 3.68-3.92 (2H,m), 4.05 (1H,m), 4.2-4.51 (5H,m), 4.88-5.42 (6H,m), 5.52 (1H,m), 6.92 (1H,m), 7.08-7.61 (7H,m), 7.66 (2H,d,J = 8.8Hz), 7.88-8.12 (2H,m), 8.22 (4H,d,J = 8.8Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3373, 2966, 1751, 1587, 1392, 1086

(工程2)

氷冷下、工程1で得られた化合物 (1.23g, 1.27mmol) の0.2M N-メチルモリホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (以下、MOPS緩衝液と略す。) (pH6.5, 44.5ml), THF (60ml) 及びエタノール (7.5ml) の混合溶液に 10%パラジウム-炭素 (1.23g) を加え、室温、常圧の水素圧下、16時間接触還元反応を行った。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた水溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを6.0にあわせた後、酢酸エチルで洗った。減圧下、水溶液を濃縮し、生成した少量の不溶物を濾去した後、濾液を逆相カラムクロマトグラフィー (50ml, 40%含水メタノールで溶出) で精製し、目的画分を集め、減圧下溶媒を留去し、1N HClでpH6.1として、凍結乾燥して、標記化合物 (190.6mg, 収率: 30.3%) を得た。

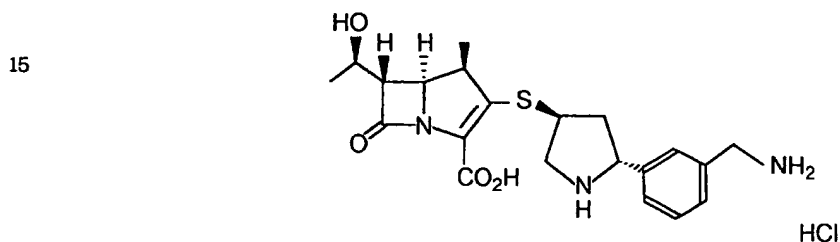
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz), 1.35 (6H,d,J = 6.6Hz), 2.52 (1H,m), 2.75 (1H,m), 3.28 - 3.52 (4H,m), 3.88 (1H,m), 4.18 - 4.3 (5H,m), 5.08 (1H,m), 7.48 - 7.6 (4H,m)

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1751, 1650, 1618, 1394,

以下、一般式 (I) で表される実施例 4~37 の化合物を 1~3 と同様の方法で合成した。

10 実施例 4

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [3 - アミノメチルフェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



20  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.25 (3H,J = 6.4Hz), 2.51 (1H,m), 2.74 (1H,m), 3.29 - 3.53 (3H,m), 3.84 (1H,m), 4.15 - 4.30 (5H,m), 5.03 (1H,m), 7.45 - 7.60 (4H,m)

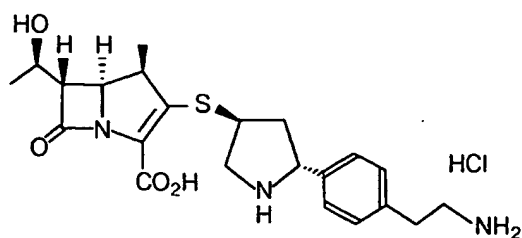
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1648, 1558, 1540

25

実施例 5

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド

30

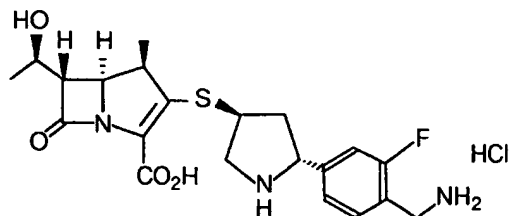


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 7.1Hz), 1.25 (3H,d,J = 6.3Hz),  
2.47 (1H,m), 2.74 (1H,m), 3.01 (2H,t,J = 7.2Hz), 3.26 (2H,t,J =  
7.2Hz), 3.35 (1H,m), 3.46 (2H,m), 3.83 (1H,m), 4.22 (3H,m),  
5.03 ((1H,m), 7.37 (2H,d,J = 8.3Hz), 7.45 (2H,d,J = 8.3Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1747, 1616, 1153, 721

#### 実施例 6

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [(4 - アミノメチル - 3 - フルオロ)  
フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] -  
1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライ  
ド

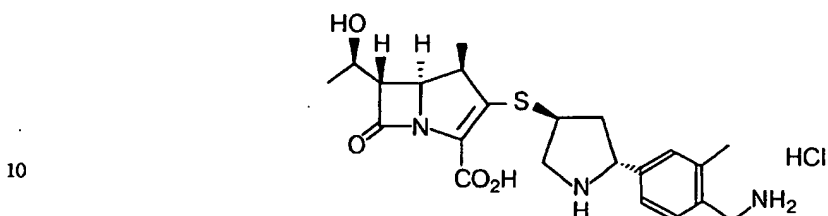


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz),  
2.55 (1H,ddd,J = 1.6,6.7,12.7Hz), 2.75 (1H,ddd,J = 3.3,7.4,12.7Hz),  
3.34 (1H,dq,J = 7.2,9.3Hz), 3.42 - 3.54 (2H,m), 3.89 (1H,dd,J =  
5.5,12.7Hz), 4.21 - 4.26 (5H,m), 5.10 (1H,dd,J = 6.4,11.2Hz),  
7.33 - 7.37 (2H,m), 7.54 (1H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3415, 1749, 1737, 1394, 1079

実施例 7

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - アミノメチル - 3 - メチルフェ  
ニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] -  
1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライ  
ド

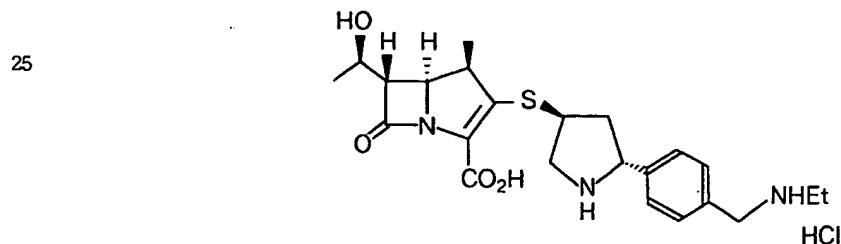


$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.25 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.29 (3H,d,J = 6.8Hz),  
2.41 (3H,s), 2.53 (1H,dd,J = 14.1,6.9Hz), 2.78 (1H,m), 3.39 (1H,  
m), 3.49 (2H,m), 3.89 (1H,dd,J = 12.4,6.0Hz), 4.25 (2H,s), 4.26  
(3H,m), 5.06 (1H,dd,J = 11.1,6.7Hz), 7.40 (3H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1749, 1635, 1558, 1508, 1396

実施例 8

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - N - エチルアミノメチルフェ  
ニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 -  
メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



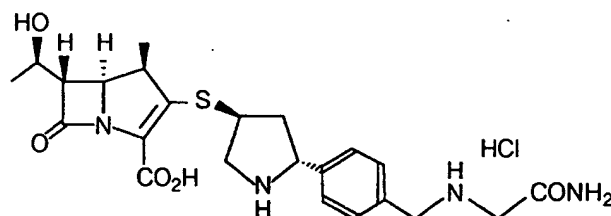
$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.18 - 1.35 (9H,m), 2.52 (1H,m), 2.75 (1H,m),

3.11 (2H,q,J = 7.3Hz), 3.36 (1H,m), 3.42 - 3.52 (2H,m), 3.88 (1H,m), 4.18 - 4.3 (5H,m), 5.08 (1H,m), 7.49 - 7.62 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1749, 1558, 1394,

# 5 実施例 9

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (N - カルバモイルメチルアミノメチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド

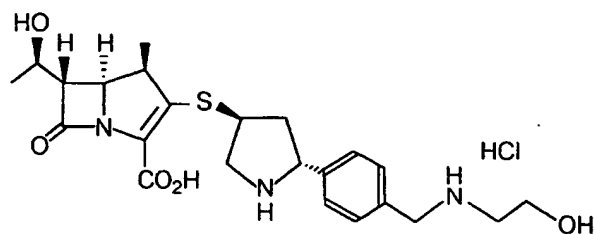


$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.21 (3H,d,J = 6.9Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz), 2.40 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.33 - 3.46 (3H,m), 3.74 (1H,dd,J = 5.7,12.5Hz), 4.20 (2H,s), 4.16 - 4.24 (3H,m), 5.08 (1H,m), 6.54 (1H,d,J = 3.3Hz), 6.59 (1H,d,J = 3.3Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1753,1578,1392,1259

# 実施例 10

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノメチルフェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



5

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,J = 7.0Hz), 1.27 (3H,d,J = 6.3Hz),  
 2.51 (1H,m), 2.72 (1H,m), 3.13 – 3.21 (2H,m), 3.28 – 3.51 (3H,  
 m), 3.78 – 3.90 (3H,m), 4.18 – 4.30 (5H,m), 5.03 (1H,m), 7.48 –  
 7.58 (4H,m)

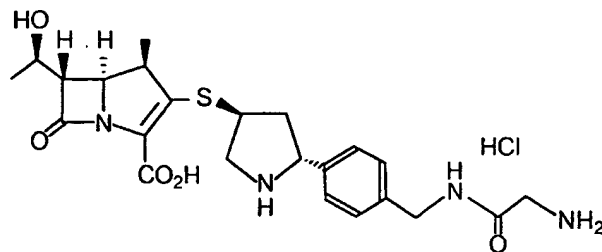
10

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1558, 1394, 1081

#### 実施例11

15

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – [4 – N – (2 – アミノエチル – 1 – オ  
 キソ) アミノメチルフェニル] ピロリジン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) –  
 1 – ヒドロキシエチル] – 1 – メチル – 1 – カルバペン – 2 – エム – 3 – カル  
 ボン酸 ハイドロクロライド



20

25

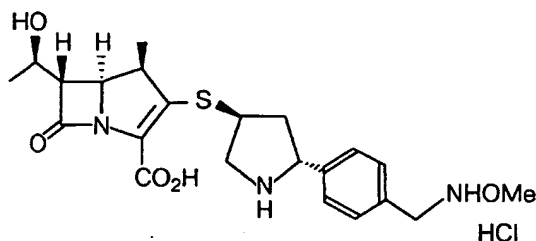
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,J = 7.2Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.6Hz),  
 2.49 (1H,m), 2.73 (1H,m), 3.35 (1H,m), 3.46 (2H,m), 3.78 (2H,  
 s), 3.83 (1H,m), 4.21 (3H,m), 4.41 (2H,s), 5.03 (1H,m), 7.38  
 (2H,d,J = 7.9Hz), 7.44 (2H,d,J = 7.9Hz)

30

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1754, 1681, 1575

## 実施例 12

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (4 - メトキシアミノメチルフェニル)  
ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メ  
チル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸    ハイドロクロライド

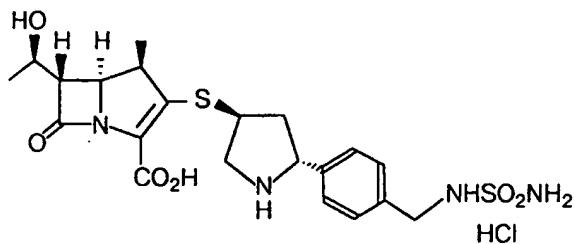


$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.23 (3H,d,J = 7.1Hz), 1.27 (3H,d,J = 6.3Hz),  
 2.52 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.3 - 3.58 (6H,m), 3.88 (1H,m), 4.05  
 (2H,s), 4.2 - 4.3 (3H,m), 5.08 (1H,m), 7.4 - 7.58 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1747, 1650, 1558, 1540

## 実施例 13

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (スルファモイルアミノメチル)  
フェニル]ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] -  
1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸    ハイドロクロライ  
ド



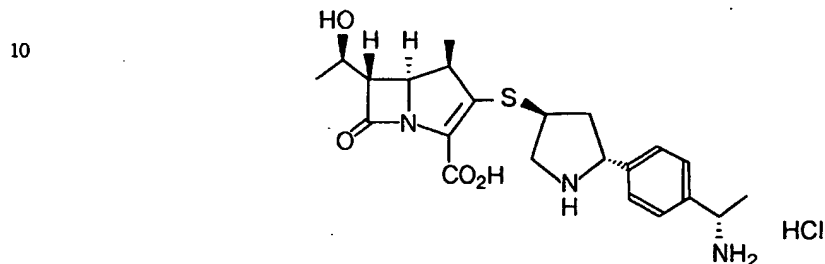
$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.24 (3H,d,J = 7.0Hz), 1.29 (3H,d,J = 6.5Hz),  
 2.12 (0.36H,m), 2.49 (0.64H,m), 2.74 (0.64H,m), 2.96 (0.36H,m),  
 3.36 - 3.49 (3H,m), 3.70 - 3.87 (1H,m), 4.18 - 4.28 (3H,m), 5.02

(1H,m), 7.47 – 7.50 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1753, 1589, 1394, 1152

5 実施例 14

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – [4 – [(1S) – アミノエチル] フェニル] ピロリジン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) – 1 – ヒドロキシエチル] – 1 –  
メチル – 1 – カルバペン – 2 – エム – 3 – カルボン酸 ハイドロクロライド



15  $^1\text{H}$  – NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.22 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.27 (3H,J = 6.4Hz), 1.63 (3H,d,J = 6.9Hz), 2.53 (1H,dd,J = 14.5,6.9Hz), 2.79 (1H,m), 3.38 (1H,m), 3.48 (2H,m), 3.89 (1H,dd,J = 12.8,5.9Hz), 4.23 (3H,m), 4.56 (1H,q,J = 6.9Hz), 5.10 (1H,dd,J = 11.0,6.8Hz), 7.54 (4H,s)

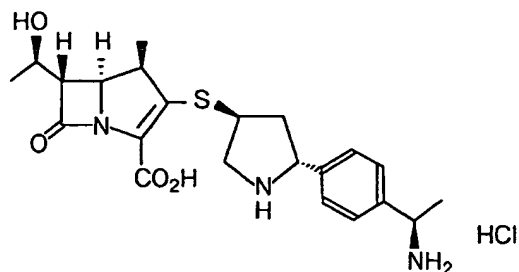
20 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1751, 1576, 1389, 1286, 1261, 1146

実施例 15

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – [4 – [(1R) – アミノエチル] フェニル] ピロリジン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) – 1 – ヒドロキシエチル] –  
1 – メチル – 1 – カルバペン – 2 – エム – 3 – カルボン酸 ハイドロクロライド

25 ド



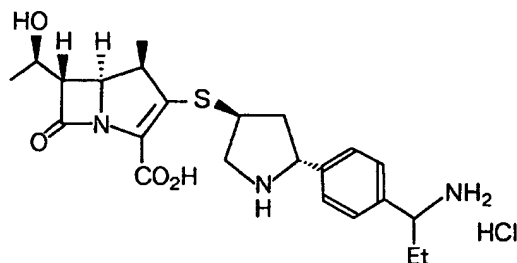


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.4Hz),  
1.62 (3H,d,J = 6.9Hz), 2.52 (1H,m), 2.76 (1H,m), 3.35 (1H,m),  
3.42 - 3.52 (2H,m), 3.88 (1H,m), 4.18 - 4.3 (3H,m), 4.55 (1H,  
m), 5.08 (1H,m), 7.48 - 7.58 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1747, 1650, 1558, 1540, 1394

#### 実施例 16

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノプロピル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 -  
メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド

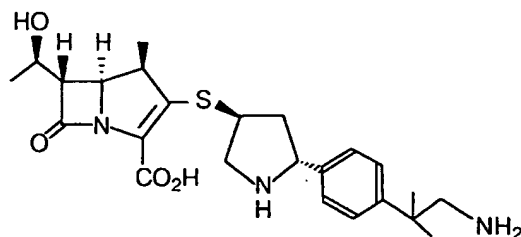


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 0.83 (3H,t,d = 7.4Hz), 1.21 (3H,d,J = 7.3Hz),  
1.26 (3H,d,J = 6.3Hz), 1.99 (2H,m), 2.47 (1H,m), 2.71 (1H,m),  
3.33 - 3.46 (3H,m), 3.84 (1H,dd,J = 5.9,12.6Hz), 4.18 - 4.29 (4H,  
m), 5.00 (1H,dd,d = 6.7,10.8Hz), 7.48 (2H,d,J = 8.6Hz), 7.53 (2H,  
d,J = 8.6Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1751, 1626, 1568, 1392, 1267

## 実施例 17

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1,1 - ジメチル - 2 - アミノエチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



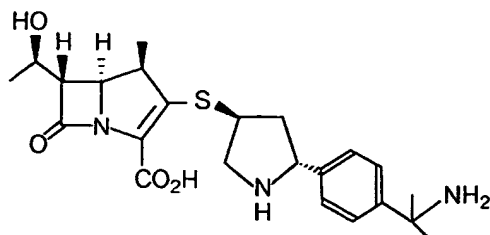
HCl

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,J = 7.1Hz), 1.27 (3H,d,J = 6.5Hz), 1.42 (6H,s), 2.52 (1H,m), 2.79 (1H,m), 3.25 (2H,s), 3.37 (1H,m), 3.48 (2H,m), 3.90 (1H,m), 4.24 (3H,m), 5.08 (1H,m), 7.53 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1751, 1576, 1394, 1265

## 実施例 18

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



HCl

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.23 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.27 (3H,d,J = 6.5Hz),

1.74 (6H,s), 2.54 (1H,m), 2.80 (1H,m), 3.39 (1H,m), 3.50 (2H,m), 3.91 (1H,m), 4.24 (3H,m), 5.11 (1H,m), 7.58 (4H,m)

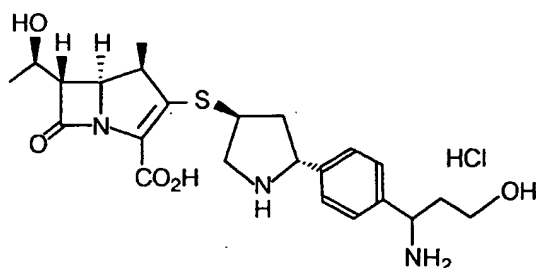
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2972, 1753, 1626, 1583, 1394, 1302, 579

5

#### 実施例 19

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1-アミノ-3-ヒドロキシプロピル) フェニル] ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 ハイ  
ドロクロライド

10



15

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.23 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.27 (3H,d,J = 6.5Hz),  
 2.08 - 2.32 (2H,m), 2.52 (1H,m), 2.73 (1H,m), 3.28 - 3.52 (4H,m), 3.60 (1H,m), 3.85 (1H,m), 4.18 - 4.30 (3H,m), 4.52 (1H,m),  
 5.03 (1H,m), 7.51 (2H,d,J = 8.6Hz), 7.55 (2H,d,J = 8.6Hz)

20

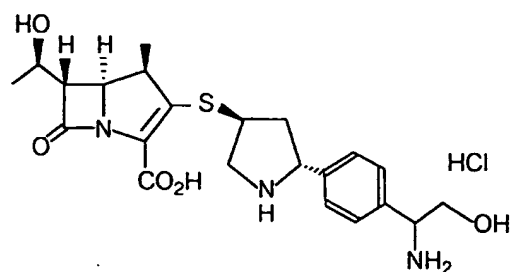
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1743, 1650, 1560, 1540

#### 実施例 20

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1-アミノ-2-ヒドロキシエチル) フェニル] ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 ハイ  
ドロクロライド

25

30

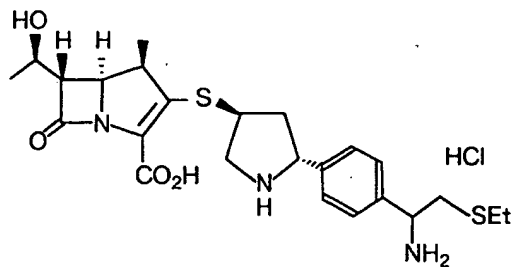


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.23 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.27 (3H,d,J = 7.0Hz),  
2.54 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.38 (1H,m), 3.44 - 3.58 (2H,m),  
3.86 - 4.02 (3H,m), 4.18 - 4.34 (3H,m), 4.51 (1H,m), 5.1 (1H,  
m), 7.48 - 7.62 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1745, 1650, 1540, 1396

#### 実施例 21

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノ - 2 - エチルチオエ  
チル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイド  
ロクロライド

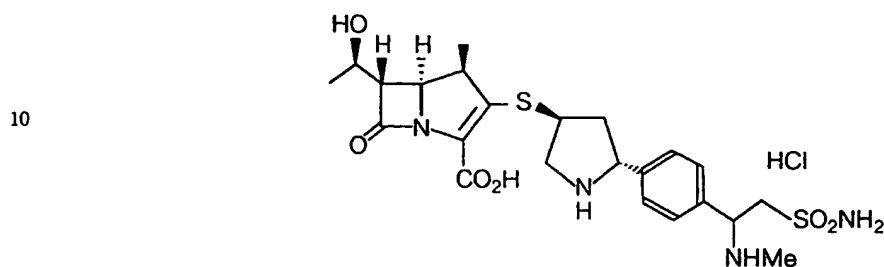


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.17 (3H,t,J = 7.4Hz), 1.23 (3H,d,J = 7.2Hz),  
1.28 (3H,d,J = 6.3Hz), 2.51 (2H,q,J = 7.3Hz), 2.55 (1H,m), 2.78  
(1H,m), 3.05 - 3.22 (2H,m), 3.36 (1H,m), 3.42 - 3.52 (2H,m),  
3.88 (1H,m), 4.18 - 4.30 (3H,m), 4.55 (1H,m), 5.06 (1H,m),  
7.5 - 7.6 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1743, 1650, 1558, 1540

### 実施例 22

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - N - メチルアミノ - 2 -  
 5   スルファモイルエチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) -  
 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カル  
 ボン酸   ハイドロクロライド



$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.22 (3H,d,J = 7.0Hz), 1.27 (3H,d,J = 6.3Hz),  
 15   2.25 (3H,s), 2.47 (1H,m), 2.72 (1H,m), 3.34 - 3.47 (3H,m),  
 3.67 - 3.87 (3H,m), 4.16 - 4.30 (4H,m), 4.99 (1H,dd,J = 6.9,10.5  
 Hz), 7.49 (4H,s)

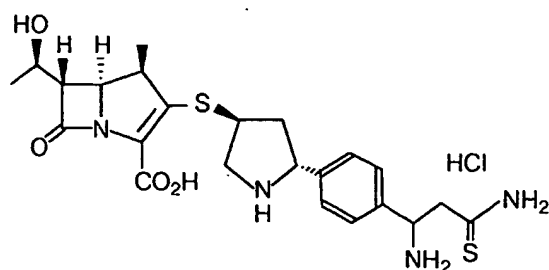
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1751,1587,1394,1319,1151

20

### 実施例 23

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノ - 2 - チオカルバモ  
 イルエチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒド  
 ロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸  
 25   ハイドロクロライド

30



5

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.23 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.28 (3H,d,J = 6.4Hz),  
 2.55 (1H,m), 2.79 (1H,m), 3.34 (2H,m), 3.37 (1H,m), 3.48 (2H,  
 m), 3.90 (1H,m), 4.24 (3H,m), 5.01 (1H,t,J = 7.3Hz), 5.11 (1H,  
 m), 7.56 (4H,s)

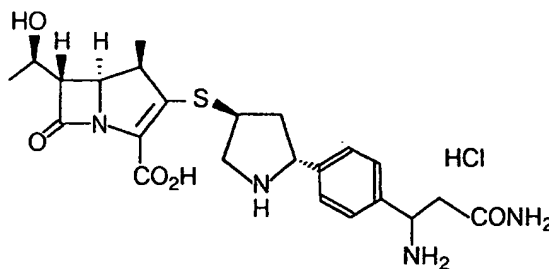
10

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749,1647,1541,1396

#### 実施例 24

15

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノ - 2 - カルバモイル  
エチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキ  
シエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイ  
ドロクロライド



20

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz),  
 2.5 (1H,m), 2.72 (1H,m), 2.86 - 3.08 (2H,m), 3.3 - 3.52 (3H,m),  
 3.84 (1H,m), 4.18 - 4.32 (3H,m), 5.02 (1H,m), 7.45 - 7.6 (4H,  
 m)

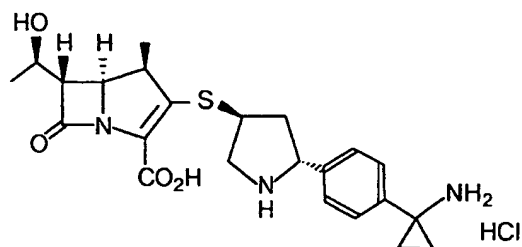
25

30

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1673, 1575, 1392

## 実施例 25

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノシクロプロピル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロラ  
 イド

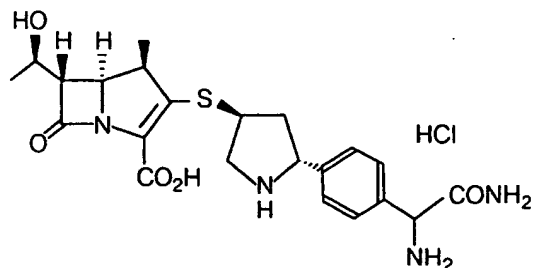


$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.16 - 1.30 (8H,m), 1.36 (2H,m), 2.49 (1H,m),  
 2.72 (1H,m), 3.30 - 3.50 (3H,m), 3.84 (1H,dd,  $J = 13.0, 6.0\text{Hz}$ ), 4.20  
 (3H,m), 5.03 (1H,dd,  $J = 11.0, 7.0\text{Hz}$ ), 7.49 (4H,s)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2966, 1749, 1558, 1349, 1261

## 実施例 26

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (1 - アミノカルバモイルメチル) フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロ  
 クロライド



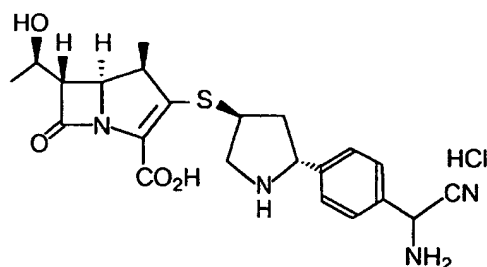
$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.22 (3H,d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.26 (3H,d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ),  
 2.55 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.42 - 3.57 (2H,m), 3.9 (1H,m),

4.19 – 4.30 (3H,m), 5.08 – 5.2 (2H,m), 7.52 – 7.65 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1749, 1697, 1394,

# 実施例 27

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – [4 – (1 – シアノアミノメチル) フェニル] ピロリジン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) – 1 – ヒドロキシエチル] – 1 – メチル – 1 – カルバペン – 2 – エム – 3 – カルボン酸 ハイドロクロライド



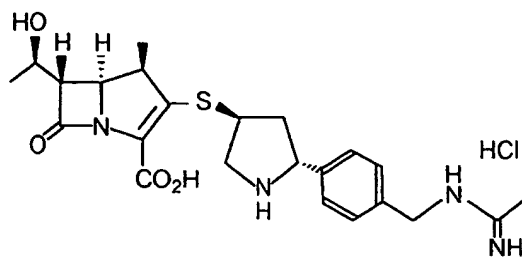
$^1\text{H}$  – NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.23 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.27 (3H,J = 6.3Hz), 2.52 (1H,m), 2.73 (1H,m), 3.3 – 3.5 (3H,m), 3.78 (1H,m), 4.18 – 4.3 (2H,m), 5.02 – 5.14 (2H,m), 7.52 – 7.62 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1749, 1648, 1560, 1394

# 実施例 28

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – [4 – (N – アセトイミドイルアミノメチル) フェニル] ピロリジン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) – 1 – ヒドロキシエチル] – 1 – メチル – 1 – カルバペン – 2 – エム – 3 – カルボン酸 ハイドロクロライド





5

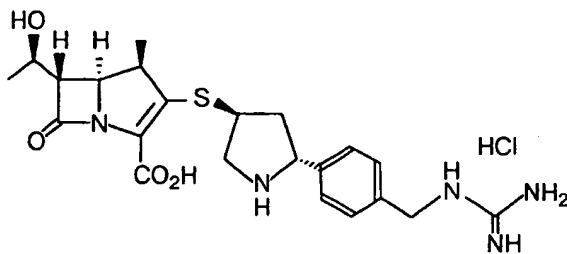
$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 7.1Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz),  
 2.26 (3H,s), 2.48 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.36 (1H,m), 3.4 – 3.52  
 (2H,m), 3.87 (1H,dd,J = 12.5Hz,5.9Hz), 4.12 – 4.26 (3H,m), 4.51  
 10 (2H,s), 5.05 (1H,m), 7.42 (2H,d,J = 8.3Hz), 7.49 (2H,d,J = 8.3  
 Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1681, 1648, 1560, 1349

15

#### 実施例 29

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - (グアニノメチル) フェニル] ピ  
 ロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチ  
 ル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



20

25

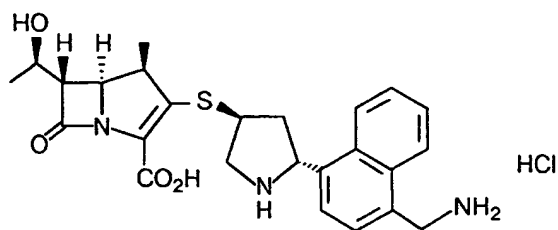
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1653, 1558, 1396, 804

MS (FAB)  $m/z$  460 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

30

## 実施例 30

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (4 - アミノメチル - 2 - ナフチル) ピ  
ロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチ  
ル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド

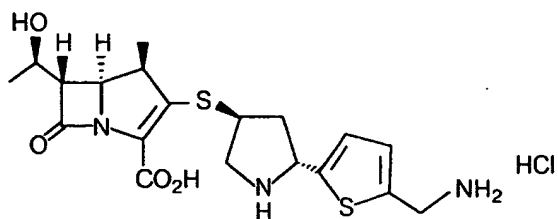


$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.23 (3H,d,J = 7.0Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz),  
2.61 (1H,m), 3.02 (1H,m), 3.40 (1H,m), 3.47 (1H,m), 3.53 (1H,  
m), 3.87 (1H,m), 4.23 (2H,m), 4.29 (1H,m), 4.70 (2H,m), 5.86  
(1H,m), 7.64 (1H,m), 7.73 (3H,m), 8.16 (1H,m), 8.22 (1H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1754, 1575, 721

## 実施例 31

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (5 - アミノメチルチオフェン - 2 -  
イル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] -  
1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライ  
ド



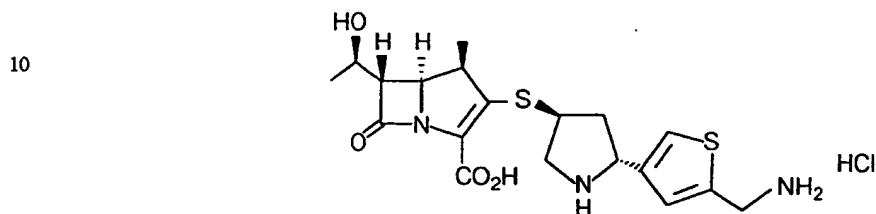
$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 7.2Hz), 1.25 (3H,d,J = 6.3Hz),  
2.51 (1H,m), 2.73 (1H,m), 3.32 (2H,m), 3.42 (1H,m), 3.74 (1H,

m), 4.19 (3H,m), 4.34 (2H,s), 5.20 (1H,m), 7.16 (2H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1754, 1579, 721

5 実施例 32

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (2-アミノメチル-4-チエニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 ハイドロクロライド



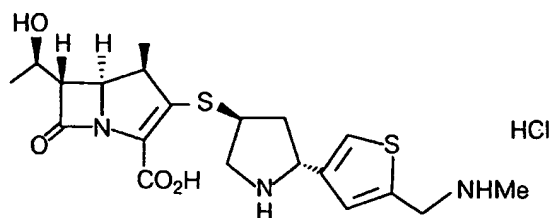
15  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.19 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.24 (3H,d,J = 6.3Hz),  
2.44 - 2.51 (1H,m), 2.67 - 2.78 (1H,m), 3.31 - 3.42 (3H,m),  
3.79 - 3.85 (1H,m), 4.16 - 4.22 (3H,m), 4.35 (2H,s), 5.03 - 5.08  
(1H,m), 7.26 (1H,s), 7.61 (1H,s)

20 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1753, 1577, 1392

実施例 33

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (2-N-メチルアミノメチル-4-チエニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 ハイドロクロライド

25 ド



5

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.20 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.25 (3H,d,J = 6.5Hz),  
 2.45 - 2.52 (1H,m), 2.70 (3H,s), 2.67 - 2.76 (1H,m), 3.30 - 3.46  
 (3H,m), 3.79 - 3.85 (1H,m), 4.17 - 4.23 (3H,m), 4.40 (2H,s),  
 5.08 (1H,m), 7.31 (1H,s), 7.66 (1H,s)

10

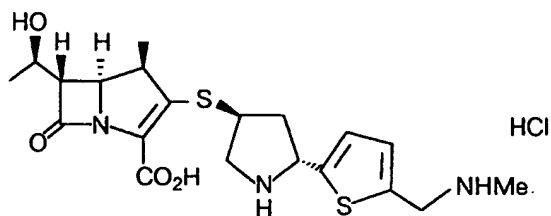
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1753,1614,1390

#### 実施例 34

15

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (5 - N - メチルアミノメチル - 2 -  
チエニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] -  
1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライ  
ド

20



25

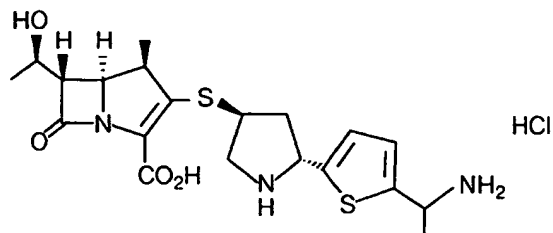
$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.17 (3H,d,J = 7.2Hz), 1.25 (3H,d,J = 6.5Hz),  
 2.27 (1H,m), 2.43 (1H,m), 2.66 (3H,s), 3.00 (1H,m), 3.36 (2H,  
 m), 3.50 (1H,m), 3.93 (1H,m), 4.17 (2H,m), 4.34 (2H,s), 4.78  
 (1H,m), 7.01 (1H,d,J = 3.6Hz), 7.11 (1H,d,J = 3.6Hz)

30

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1754,1587,1390

## 実施例 35

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [5 - (1 - アミノエチル) - 2 - チエ  
 ニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] -  
 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライ  
 ド

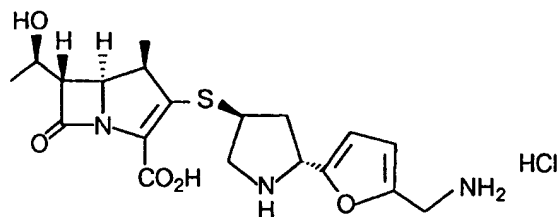


$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.20 (3H,d,J = 7.0Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.4Hz),  
 1.68 (3H,d,J = 6.9Hz), 2.47 (1H,m), 2.69 (1H,m), 3.28 - 3.45 (3H,  
 m), 3.74 (1H,m), 4.11 - 4.23 (3H,m), 4.72 - 4.82 (1H,m), 5.15  
 (1H,m), 7.15 (2H,s)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1751, 1579, 1392

## 実施例 36

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (5 - アミノメチル - 2 - フリル) ピ  
 ロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチ  
 ル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド



$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 6.9Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz),  
 2.40 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.33 - 3.46 (3H,m), 3.74 (1H,dd,J =

5.7,12.5Hz), 4.20 (2H,s), 4.16 – 4.24 (3H,m), 5.08 (1H,m), 6.54  
(1H,d,J = 3.3Hz), 6.59 (1H,d,J = 3.3Hz)

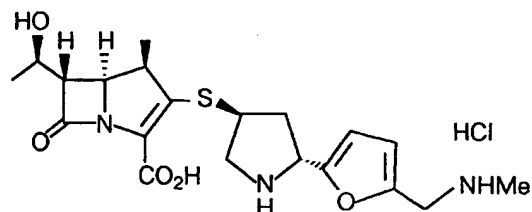
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1753,1578,1392,1259

5

### 実施例 37

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – [5 – (N – メチルアミノメチル) –  
2 – フリル] ピロリジン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) – 1 – ヒドロキシエチ  
ル] – 1 – メチル – 1 – カルバペン – 2 – エム – 3 – カルボン酸 ハイドロク  
ロライド

10



15

$^1\text{H}$  – NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.21 (3H,d,J = 6.9Hz), 1.26 (3H,d,J = 6.3Hz),  
2.40 (1H,m), 2.78 (1H,m), 3.33 – 3.46 (3H,m), 3.74 (1H,dd,J =  
5.7,12.5Hz), 4.20 (2H,s), 4.16 – 4.24 (3H,m), 5.08 (1H,m), 6.54  
(1H,d,J = 3.3Hz), 6.59 (1H,d,J = 3.3Hz)

20

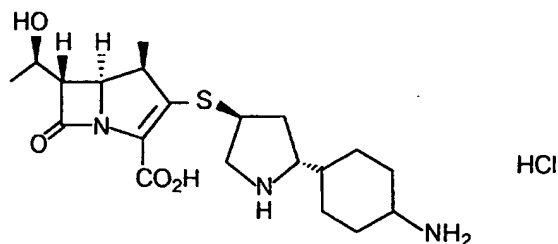
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1753,1578,1392,1259

### 実施例 38

(1R,5S,6S) – 2 – [(3S,5R) – 5 – (4 – アミノシクロヘキシル) ピロリジ  
ン – 3 – イルチオ] – 6 – [(R) – 1 – ヒドロキシエチル] – 1 – メチル – 1 –  
カルバペン – 2 – エム – 3 – カルボン酸 ハイドロクロライド

25

30

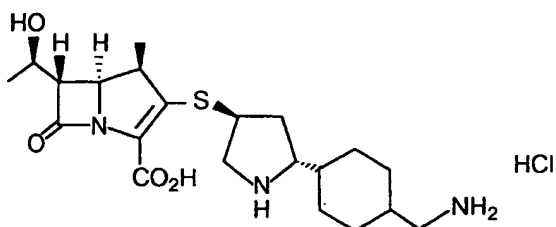


$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.32 (6H,m), 1.83 (7H,m), 2.07 (1H,m), 2.18 (1H,m), 2.32 (1H,m), 3.19 (1H,m), 3.42 (4H,m), 3.76 (2H,m), 4.17 (1H,m), 4.31 (2H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1753,1689

#### 実施例 39

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - (4 - アミノメチルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ハイドロクロライド

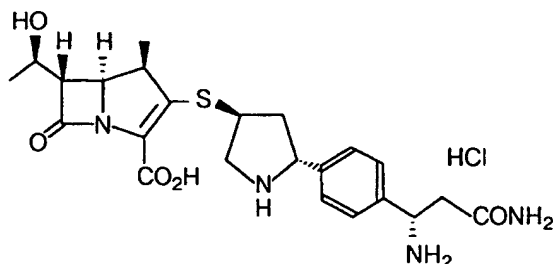


$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 1.04 (1H,m), 1.20 (3H,d,J = 7.2Hz), 1.25 (3H,d,J = 7.2Hz), 1.46 (2H,m), 1.61 (3H,m), 1.82 (3H,m), 2.22 (2H,m), 2.83 (1H,d,J = 7.1Hz), 2.95 (1H,d,J = 7.1Hz), 3.32 (2H,m), 3.43 (1H,m), 3.68 (2H,m), 3.89 (1H,m), 4.03 (1H,m), 4.21 (2H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749,1581

### 实施例 40

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - [(S) - 1 - アミノ - 2 - (カル  
バモイル) エチル] フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ]. - 6 - [(R) -  
1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カル  
ボン酸    ハイドロクロライド



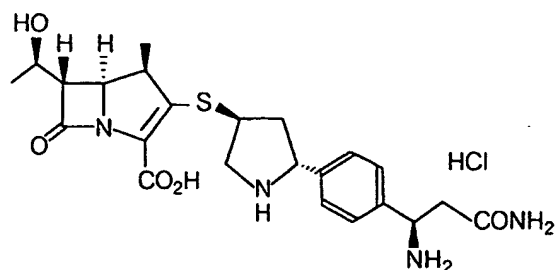
<sup>1</sup>H - NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 1.04 (3H,d,J = 7.0Hz), 1.08 (3H,d,J = 6.4Hz), 2.36 (1H,dd,J = 14.0,7.0Hz),2.61 (1H,m),2.81 (1H,dd,J = 15.6,7.3 Hz), 2.88 (1H,dd,J = 15.6,7.3Hz), 3.18 (1H,dq,J = 8.8,7.0Hz), 3.28 (1H,dd,J = 5.8,2.8Hz), 3.31 (1H,br d,J = 12.8Hz), 3.72 (1H,dd, J = 12.8,5.8Hz), 4.05 (3H,m), 4.59 (1H,t,J = 7.3Hz),4.92 (1H,dd, J = 11.0,7.0 Hz), 7.36 (4H,m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1751, 1672, 1585, 1388, 1259, 1147, 773, 665

### 实施例 41

(1R,5S,6S) - 2 - [(3S,5R) - 5 - [4 - [(R) - 1 - アミノ - 2 - (カル  
バモイル) エチル] フェニル] ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [(R) -  
1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カル  
ボン酸    ハイドロクロライド





<sup>1</sup>H - NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 1.04 (3H,d,J = 7.3Hz), 1.08 (3H,d,J = 6.4Hz),  
 2.36 (1H,dd,J = 14.0,6.7Hz), 2.60 (1H,m), 2.81 (1H,dd,J = 15.8,  
 7.3 Hz), 2.88 (1H,dd,J = 15.8,7.3Hz), 3.18 (1H,dq,J = 9.4,7.3Hz),  
 3.28 (1H,dd,J = 6.1,2.8Hz), 3.31 (1H,br d,J = 12.8 Hz), 3.72 (1H,  
 dd,J = 12.8,5.8Hz), 4.05 (3H,m), 4.59 (1H,t,J = 7.3Hz), 4.92 (1H,  
 dd,J = 11.0,6.7Hz), 7.36 (4H,m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3417, 1751, 1673, 1583, 1390, 1261, 1147, 572

#### 製剤例 1

実施例 40 の化合物	10 (部)
重質酸化マグネシウム	15
乳糖	75

を均一に混合して 350 μ m 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤  
 をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

#### 製剤例 2

実施例 41 の化合物	10 (部)
澱粉	15
乳糖	16
結晶性セルロース	21
ポリビニルアルコール	3
蒸留水	30

を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して 1410~177 μ m  
 の大きさの顆粒剤とした。

## 製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 4 部を加えて圧縮成形し、直径 10mm の錠剤を作製した。

5

## 製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤の 90 部に対して結晶性セルロース 10 部およびステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

10

## 製剤例 5

実施例 1 の化合物	10 (部)
非イオン系界面活性剤	2.4
生理的食塩水	97

15

を加温混合してからアンプルに入れ、滅菌を行って注射剤を作製した。  
(以下余白)

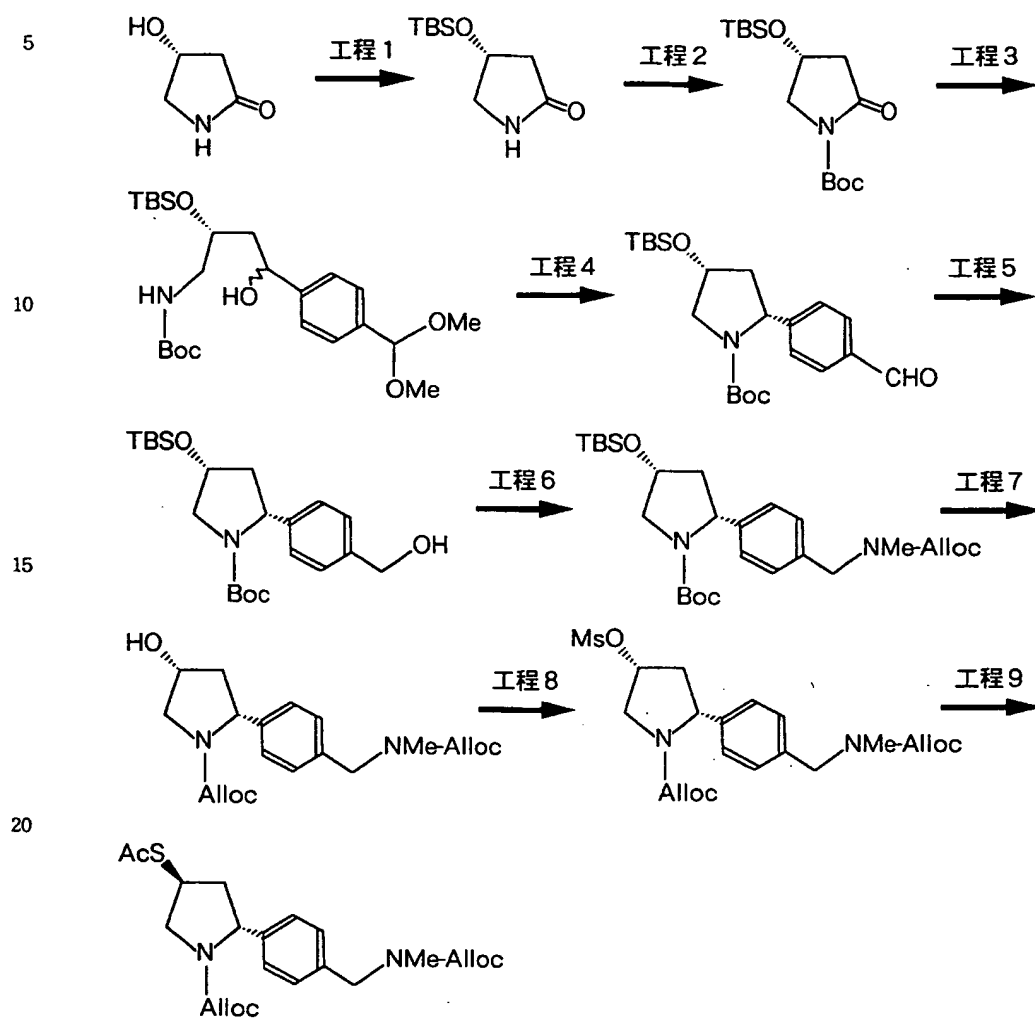
20

25

30

## 参考例 1

(2R,4S) - 4 - アセチルチオ - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - (4 - N -  
アリルオキシカルボニル - N - メチルアミノメチル) フェニルピロリジン



## (工程 1)

窒素気流中、氷冷下で、4 - (R) - ヒドロキシ - 2 - ピロリドン (500g, 4.95mol) の N,N - ジメチルホルムアミド (以下、DMF と略す。) (2500ml) 溶液に t - ブチルジメチルシリルクロリド (784g, 5.2mol)、イミダゾール (506g, 7.43mol) を順次加え、反応液を同温度で 30 分攪拌した後、反応液を

ロホルムに溶かした後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-ピロリドン (1054g, 収率: 99.0%) の白色固体を得た。

5         $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.08 (6H,s), 0.89 (9H,s), 2.27 (1H,dd,J = 17.0,4.3Hz), 2.25 (1H,dd,J = 17.0,6.8Hz), 3.23 (1H,dd,J = 9.9, 3.5Hz), 3.58 (1H,dd,J = 9.9,6.1Hz), 4.56 (1H,dddd,J = 6.8,6.1,4.3, 3.5Hz), 5.66 (1H,br - s)

(工程2)

10        工程1で得られた化合物 (1054g, 4.9mol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (340g, 2.78mol) 及びトリエチルアミン (298g, 2.94mol) のアセトニトリル (5000ml) 混合溶液に窒素気流中、氷冷下、ジ-*t*-ブチルジカーボネート (1123g, 5.14mol) のアセトニトリル (1000ml) 溶液を1時間かけて加えた。反応液を室温で12時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、有機層  
15        を水、1N HCl水溶液、1N NaOH水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、乾燥し、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-ピロリドン (1423g, 収率: 92.1%) の白色固体を得た。

20         $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.08 (6H,s), 0.88 (9H,s), 1.53 (9H,s), 2.45 (1H,dd,J = 17.3,3.4Hz), 2.72 (1H,dd,J = 17.4,6.3Hz), 3.62 (1H, dd,J = 11.4,3.0Hz), 3.86 (1H,dd,J = 11.2,5.3Hz), 4.56 (1H,dddd, J = 6.3,5.3,3.4,3.0Hz)

25        (工程3)

マグネシウム (170g, 6.98mol) のTHF (3000ml) 溶液に窒素気流中、室温で、4-ブromobenzaldehydジメチルアセタール (806.6g, 3.49mol) を1時間かけて加え、反応液をさらに30分間攪拌した後、氷冷下、工程2で得られた化合物 (550g, 1.74mol) のTHF (4000ml) 溶液を1時間30分かけ  
30        て加えた。反応液に窒素気流中、氷冷下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム

(99.1g, 2.61mol) 及びメタノール (3500ml) を順次加えた。反応液を酢酸エチル及び飽和塩化ナトリウムの混合溶液にかけ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300  
5 ヘキサン-酢酸エチル 5:1-4:1) で精製し、(3R)-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*t*-ブチルジメチルシロキシ-1-(4-ジメトキシメチルフェニル) ブタノール (458.6g, 収率: 56.0%) の無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.11 (6H,s), 0.92 (9H,s), 1.42 (9H,s), 1.86  
10 (2H,m), 3.20 (1H,m), 3.31 (6H,s), 4.08 (1H,m), 4.77 (1H,m),  
4.90 (1H,m), 5.37 (1H,s) 7.33 (2H,d,J = 7.0Hz), 7.41 (2H,d,  
J = 7.0Hz)

#### (工程4)

15 工程3で得られた化合物 (2631.6g, 5.61mol) のメチレンクロリド (53l) 溶液に、窒素気流中、-60℃で、トリエチルアミン (1703g, 16.83mol)、メタンスルホンクロリド (707g, 6.17mol) を順次加えた。反応液を水にかけ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を水 (1.5l), THF (10l) に溶かした  
20 後、*p*-トルエンスルホン酸 一水和物 (106g, 561mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにかけ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をヘキサンに溶かし、析出物を減圧濾過し、(2R,4R)-1-*t*-ブトキシカルボニル-4-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-(4-ホルミルフェニル) ピロリジン (862.6g, 収率: 38.0%) の白色固体を得た。  
25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.03 (6H,s), 0.72 (9H,s), 1.18 (6H,s), 1.43  
(3H,s), 1.88 (1H,m), 2.48 (1H,m), 3.43 (1H,m), 3.80 (1H,m),  
4.40 (1H,m), 4.81 (0.66H,m), 4.79 (0.34H,m), 7.40 (2H,d,J =  
30 7.0Hz), 7.78 (2H,d,J = 7.0Hz), 9.96 (1H,s)

## (工程5)

工程4で得られた化合物 (143.9g, 355mmol) のメタノール (3000ml) 溶液に、窒素気流中、氷冷下で、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (14.8g, 390mol) を加え、同温度で、30分間攪拌した。反応液を水にあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 5:1-4:1) で精製し、(2R, 4R) -1-*t*-ブトキシカルボニル-4-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル) ピロリジン (130.1g, 収率: 90.0%) の無色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.07 (6H,s), 0.78 (9H,s), 1.16 (6H,s), 1.41 (3H,s), 1.82 (1H,m), 2.45 (1H,m), 3.39 (1H,m), 3.84 (1H,m), 4.33 (1H,m), 4.62 (2H,s), 4.70 (0.66H,m), 4.83H (0.34H,m), 7.23 (4H,s)

## (工程6)

工程5で得られた化合物 (130.1g, 320mmol) のメチレンクロリド (2600ml) 溶液に、窒素気流中、 $-30^\circ\text{C}$ で、トリエチルアミン (64.8g, 640mol) 及びメタンスルホンクロリド (27.2ml, 352mmol) を順次加えた。反応液を水にあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメチレンクロリドに溶かした後、窒素気流中、 $-10^\circ\text{C}$ で、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1488ml, 19.2mol) を加え、同温度で15分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を1,4-ジオキサン (3000ml) 及び水 (500ml) の混合溶液に溶かして、 $5^\circ\text{C}$ で、5N NaOH水溶液を用いpH 9.0を保持しながら、アリルオキシカルボニルクロリド (46.3g, 384mmol) を加えた。反応液を酢酸エチルにあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 5:1) で精

製し、(2R,4R) - 1 - t-ブトキシカルボニル-4-t-ブチルジメチルシロキシ-2-[4-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノメチル)フェニル] ピロリジン (110.5g, 収率: 68.5%) の無色油状物を得た。

5       <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.02 (3H,s), 0.06 (3H,s), 0.78 (9H,s), 1.16 (6H,s), 1.42 (3H,s), 1.87 (1H,m), 2.49 (1H,m), 2.82 (1.4H,s), 2.83 (1.6H,s), 3.40 (1H,m), 3.83 (1H,m), 4.36 (1H,m), 4.42 (2H,m), 4.62 (2H,m), 4.70 (0.66H,m), 4.89 (0.34H,m), 5.27 (1H,m), 5.95 (1H,m), 7.15 (2H,d,J = 8.2Hz), 7.20 (2H,d,J = 8.2Hz)

10

(工程7)

工程6で得られた化合物 (110.5g, 219mmol) のメタノール (1200ml) 溶液に、濃塩酸 (83ml, 1mol) を加え、30分間、加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を1,4-ジオキサン (1000ml) 及び水 (200ml) の混合溶液に溶かして、5℃で、5N NaOH水溶液を用いpH 9.0を保持しながら、アリルオキシカルボニルクロリド (46.3g, 384mmol) を加えた。反応液を酢酸エチルにあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 1:2) で精製し、(2R,4R) - 1 - アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-[4-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノメチル)フェニル] ピロリジン (82.0g, 収率: 100%) の無色油状物を得た。

15

20

25       <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.01 (1H,m), 2.59 (1H,m), 2.84 (3H,s), 3.62 (1H,dd,J = 11.8,3.6Hz), 3.91 (1H,m), 4.38 - 4.58 (5H,m), 4.62 (2H,d,J = 5.5Hz), 4.83 - 5.04 (2H,m), 5.27 (3H,m), 5.54 - 6.02 (2H,m), 7.20 (2H,d,J = 9.3Hz), 7.25 (2H,d,J = 9.3Hz)

25

(工程8)

30       工程7で得られた化合物 (81.99g, 219mmol) のメチレンクロリド

30

(1600ml) 溶液に、窒素気流中、 $-40^{\circ}\text{C}$ で、トリエチルアミン (61.05ml, 438mol) 及びメタンスルホニルクロリド (18.65ml, 241mol) を順次加えた。反応液を水にあげ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel<sup>®</sup> C-300 ヘキサン-酢酸エチル 3:2) で精製し、(2R,4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-[4-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノメチル)フェニル]ピロリジン (91.16g, 収率: 92.0%) の無色油状物を得た。

10

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (1H,m), 2.63 (1H,m), 2.80 (3H,s), 2.91 (3H,s), 3.71 (1H,m), 3.86 (1H,m), 4.41-4.62 (5H,m), 4.61 (2H,d,J=5.8Hz), 4.85-5.06 (2H,m), 5.29 (3H,m), 5.54-6.06 (2H,m), 7.20 (2H,d,J=8.8Hz), 7.24 (2H,d,J=8.8Hz)

15

(工程9)

工程8で得られた化合物 (91.15g, 201mmol) のDMF (3000ml) 溶液に、窒素気流中、室温で、チオ酢酸カリウム (46.1g, 403mmol) を加え、 $60^{\circ}\text{C}$ で、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び水の混合溶液にあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel<sup>®</sup> C-300 ヘキサン-酢酸エチル 2:1) で精製し、標記化合物 (83.93g, 収率: 96.3%) の無色油状物を得た。

20

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (1H,m), 2.32 (3H,s), 3.36 (1H,m), 2.86 (1.5H,s), 2.87 (1.5H,s), 3.62 (1H,m), 4.09 (2H,m), 4.46 (2H,s), 4.56 (1H,m), 4.64 (2H,d,J=5.5Hz), 4.82-5.08 (2H,m), 5.24-5.38 (4H,m), 5.53-6.04 (2H,m), 7.21 (4H,s)

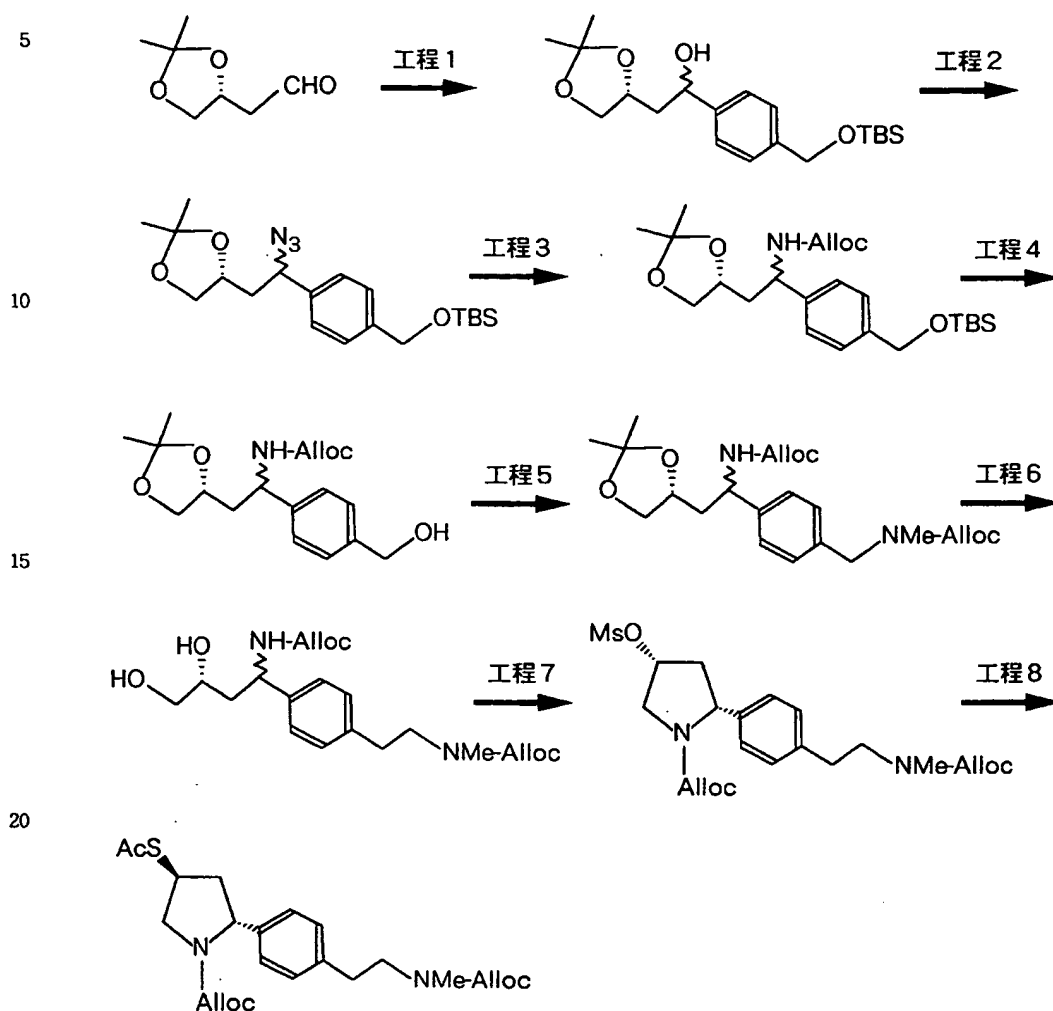
25

30



## 参考例 2

(4S) - アセチルチオ - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - [4 - (N - アリ  
ルオキシカルボニル - N - メチルアミノメチル) フェニル] ピロリジン



25 工程1で用いる出発原料 (3R) - 3,4, - O - イソプロピリデン - 3,4 - ジヒ  
ドロキシブタナールは、森らの方法 [K.Mori, T.Tanigawa, T.Matsuo,  
Tetrahedron, 35, 436 (1979)] により製造することができる。

## (工程 1)

30 窒素気流中、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、4 - (t - ブチルジメチルシロキシメチル) プロモ

ベンゼン (14.67g, 48.7mmol) の THF (300ml) 溶液に 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (27.9ml, 44.7mmol) を加え、反応液を同温度で 20 分  
5 攪拌した。反応液に窒素気流中、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、(3R)-3,4- $\text{-O-}$ イソプロ  
ピリデン-3,4-ジヒドロキシブタナール (5.86g, 40.6mmol) の THF  
(25ml) 溶液を加えた。反応液を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム混合  
溶液にあけた。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (Wakogel<sup>®</sup> C-300 ヘキサン-酢酸エチル 7:3) で精製  
し、(3R)-1-(4-t-ブチルジメチルシロキシフェニル)-3,4- $\text{-O-}$   
10 イソプロピリデン-3,4-ジヒドロキシブタノール (9.54g, 収率: 63.9%) の  
無色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.09 (6H,s), 0.92 (9H,s), 1.37 (3H,s), 1.46  
(3H,s), 1.94 (2H,m), 3.57 (1H,m), 4.05 (1H,m), 4.26 (1H,m),  
15 4.73 (2H,s), 4.92 (1H,m), 7.27 (2H,d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 7.34 (2H,d,  
 $J = 9.3\text{Hz}$ )

## (工程2)

工程1で得られた化合物 (6.57g, 17.87mmol) の THF (150ml) 溶液に、窒  
20 素気流中、氷冷下で、トリフェニルホスフィン (9.84g, 37.5mmol)、ジフェ  
ニルホスホリルアジド (7.7ml, 35.7mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシ  
レート (5.62ml, 35.7mmol) を順次加え、反応液を同温度で 20 分攪拌した。  
溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー (Wakogel<sup>®</sup> C-300 ヘキサン-酢酸エチル 20:1) で精製し、(3R)  
25 -1-(4-t-ブチルジメチルシロキシメチルフェニル)-3,4- $\text{-O-}$ イソ  
プロピリデン-3,4-ジヒドロキシブチルアジド (5.14g, 収率: 73.4%) の  
無色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.10 (6H,s), 0.93 (9H,s), 1.30 (1H,s), 1.38  
30 (2H,s), 1.41 (3H,s), 1.92 (2H,m), 3.52 (1H,m), 4.09 (1H,m), 4.29

(1H,m), 4.69 (1H,m), 4.74 (2H,s), 7.30 (4H,m)

(工程3)

工程2で得られた化合物 (5.14g, 13.13mmol) の THF (120ml) 溶液に、室  
5 温で、トリフェニルホスフィン (6.9g, 26.3mmol) 及び水 (1.4ml) を順次加  
え、反応液を 50℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残  
渣を1,4-ジオキサン (50ml) 及び水 (25ml) の混合溶液に溶かし、5℃で、  
5N NaOH水溶液を用い pH 9.0を保持しながら、アリルオキシカルボニル  
クロリド (2.1ml, 19.7mmol) を加えた。反応液を酢酸エチルにあげ、有機層を水  
10 及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下  
留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 4:1) で精製し、(3R)-N-  
アリルオキシカルボニル-1-(4-t-ブチルジメチルシロキシメチルフェ  
ニル)-3,4-*O*-イソプロピリデン-3,4-ジヒドロキシブチルアミン  
15 (5.46g, 収率: 83.2%) の無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.10 (6H,s), 0.93 (9H,s), 1.31 (3H,s), 1.42  
(1.5H,s), 1.44 (1.5H,s), 1.92 (1H,m), 2.08 (1H,m), 3.51 (1H,m),  
3.94 (1H,m), 4.52 (2H,m), 4.71 (2H,s), 4.96 (1H,m), 5.25 (2H,  
20 m), 5.84 (1H,m), 7.24 (2H,d, J = 7.6Hz), 7.29 (2H,d, J = 7.6Hz)

(工程4)

工程3で得られた化合物 (2.5g, 5mmol) の THF (50ml) 溶液に、窒素気  
流中、氷冷下で、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (7.5ml, 7.5  
25 mmol) を加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び  
飽和塩化アンモニウムの混合溶液にあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次  
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン  
-酢酸エチル 2:1-1:1) で精製し、(3R)-N-アリルオキシカルボニ  
ル-1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3,4-*O*-イソプロピリデン-  
30

3,4-ジヒドロキシブチルアミン (1.678g, 収率: 100%) の無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.31 (3H,s), 1.42 (1H,s), 1.44 (2H,s), 1.92  
(1H,m), 2.08 (1H,m), 3.50 (1H,m), 3.98 (2H,m), 4.53 (2H,m),  
5 4.67 (2H,s), 4.96 (1H,m), 5.27 (2H,m), 5.90 (1H,m), 7.30 (4H,  
m)

(工程5)

工程4で得られた化合物 (1.678g, 5.0mmol) のメチレンクロリド (50ml)  
10 溶液に、窒素気流中、氷冷下で、トリエチルアミン (3.48ml, 25.0mmol) 及  
びメタンスルホニルクロリド (580ml, 7.5mmol) を順次加え、反応液を同温  
度で20分間攪拌した。反応液に、40%メチルアミンメタノール溶液 (30ml)  
を加え、氷冷下で、20分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残  
15 渣を1,4-ジオキサン (40ml) 及び水 (20ml) の混合溶液に溶かして、10  
℃で、1N NaOH水溶液を用いpH 9.0を保持しながら、アリルオキシカルボ  
ニルクロリド (0.8ml, 7.54mmol) を加えた。反応液を酢酸エチルにあげ、有  
機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲル  
20 カラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル  
2:1-1:1) で精製し、(3R)-N-アリルオキシカルボニル-1-[4-  
(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノメチル)フェニル]-3,4-  
-O-イソプロピリデン-3,4-ジヒドロキシブチルアミン (1.975g, 収率:  
91.3%) の無色油状物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (3H,s), 1.42 (1H,s), 1.44 (2H,s), 1.91  
(1H,m), 2.08 (1H,m), 2.87 (3H,s), 3.50 (1H,m), 3.96 (2H,m),  
4.46 (2H,s), 4.52 (2H,m), 4.63 (2H,d, J = 5.4Hz), 4.98 (1H,m),  
5.25 (4H,m), 5.90 (2H,m), 7.26 (4H,m)

## (工程6)

工程5で得られた化合物 (1.975g, 4.566mmol) のメタノール (40ml) 溶液に、室温で、1N 塩酸水溶液 (10ml, 10mmol) を加え、反応液を同温度で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を酢酸エチル及び水の混合溶液にあげ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 1:2-1:4) で精製し、(3R)-N-アリルオキシカルボニル-1-[4-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキシブチルアミン (1.792g, 収率: 100%) の無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.46 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.56 (2H, m), 4.62 (2H, m), 4.98 (1H, m), 5.30 (4H, m), 5.92 (2H, m), 7.23 (4H, m)

## (工程7)

工程6で得られた化合物 (1.596g, 4.067mmol) のメチレンクロリド (80ml) 溶液に、窒素気流中、氷冷下で、トリエチルアミン (3.4ml, 24.4mmol) 及びメタンスルホンクロリド (944ml, 12.2mmol) を順次加え、反応液を同温度で20分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を酢酸エチル及び水の混合溶液にあげ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣の THF (100ml) 溶液に、窒素気流中、-50℃で、t-ブトキシカリウム (502mg, 4.47mmol) を加え、反応液を徐々に昇温して-20℃とした。反応液を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶液にあげ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキ

サン-酢酸エチル 1:1-1:2) で精製し、(4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-[4-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノメチル)フェニル]ピロリジン (1.81g, 収率: 98.4%) の無色油状物を得た。

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (0.3H,m), 2.51 (0.7H,m), 2.67 (0.3H,m), 2.70 (0.7H,m), 2.85 (3H,s), 2.96 (1.3H,s), 3.07 (1.7H), 3.90 (1H,m), 4.10 (1H,m), 4.46 (2H,m), 4.55 (2H,m), 4.62 (2H,m), 4.72-5.12 (2H,m), 5.24 (4H,m), 5.92 (2H,m), 7.19 (4H,m)

10 (工程8)

工程7で得られた化合物 (1.81g, 4.0mmol) の DMF (80ml) 溶液に、窒素気流中、室温で、チオ酢酸カリウム (1.37g, 12.0mmol) を加え、60℃で、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び水の混合溶液にあげ、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel® C-300 ヘキサン-酢酸エチル 2:1) で精製し、標記化合物 (1.626g, 収率: 94.0%) の無色油状物を得た。

15

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.88 (1H,m), 2.27 (1H,m), 2.30 (1H,s), 2.31 (2H,s), 2.86 (3H,s), 3.60 (1H,m), 4.04 (1H,m), 4.43 (2H,s), 4.53 (2H,m), 4.62 (2H,m), 4.82-5.08 (2H,m), 5.16-5.37 (4H,m), 5.91 (2H,m), 7.18 (4H,m)

### 産業上の利用可能性

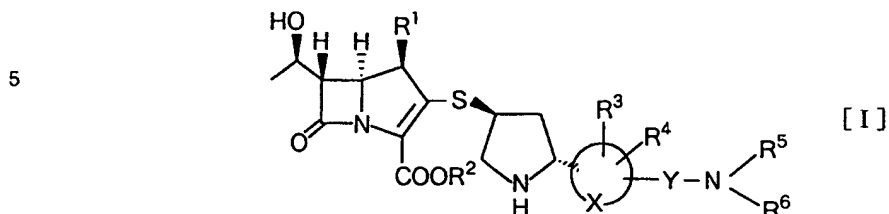
25

本発明の化合物は、文献未記載の新規化合物であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する広範な抗菌スペクトルならびに強い抗菌力およびβ-ラクタメースに対する優れた安定性を有するので、抗菌剤として有用であり、さらに、本発明の化合物は、メタローβ-ラクタメース阻害活性を併せ持つため、難治性感染症の治療等に多大な貢献が期待される。

30


## 請求の範囲

## (1) 一般式



10 [式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または低級アルキル基、R<sup>2</sup>は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミノ基またはカルバモイル基、カルボキシ基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

20


式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より

25

り選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、Yは、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を

30

示す（ただし、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、Yがメチレン基、かつ

5  $R^5$ および $R^6$ が水素原子の場合を除く)] で表される化合物。

(2)  $R^3$ および $R^4$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、カルバモイル基またはヒドロキシ基で表される請求項1記載の化合物。


10 (3)  $R^3$ および $R^4$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基で表される請求項1または請求項2記載の化合物。

(4)  $R^5$ および $R^6$ が、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級

15 アルキル基で表される請求項1記載の化合物。


(5)  $R^5$ および $R^6$ が、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基で表される請求項1または

20 は請求項4記載の化合物。

(6) 式  で示される基が、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群

より選ばれるアリール基、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員または6員のシクロアルキル基で表される請求

25 項1記載の化合物。

(7) 式  で示される基が、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群

30 より選ばれるアリール基、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ば

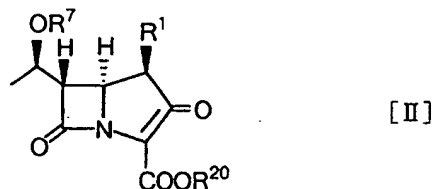


れる芳香族複素環基またはシクロヘキシル基で表される請求項1または請求項6記載の化合物。

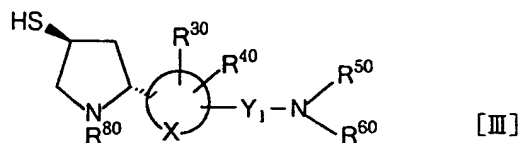
(8) Yが、単結合または低級アルケニル基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基、スルファモイル基およびチオカルバモイル基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基で表される請求項1記載の化合物。

(9) Yが、単結合または低級アルケニル基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基およびスルファモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基で表される請求項1または請求項8記載の化合物。


(10) 一般式




[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または低級アルキル基、R<sup>7</sup>は、水素原子または水酸基の保護基、R<sup>20</sup>は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す] で表される化合物またはその反応性誘導体と一般式



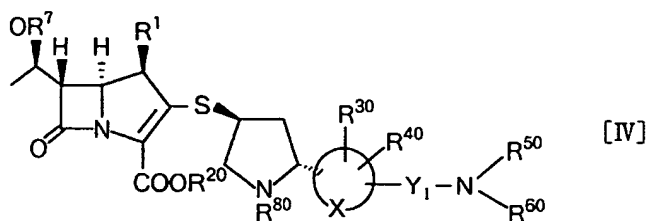
[式中、 $R^{30}$ および $R^{40}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、 $R^{50}$ および $R^{60}$ は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシ基および保護されていてもよいヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、 $Y_1$ は、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基、 $R^{80}$ は、水素原子またはイミノ基の保護基を示す（ただし、 $R^{30}$ および $R^{40}$ が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、 $Y_1$ がメチレン基、かつ


$R^{50}$ および $R^{60}$ が水素原子の場合を除く)]で表される化合物またはその塩とを反応させて、一般式

5



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>、R<sup>60</sup>、R<sup>80</sup>、

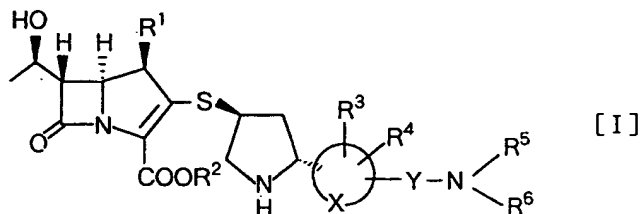
10

式  で示される基およびY<sub>1</sub>は前記の意味を有する] で表される化

合物とし、要すれば、一般式 [IV] の化合物の保護基を除去し、更に要すれば、このようにして得られた化合物をその医薬として許容される塩または無毒性エステルに変換することを特徴とする、一般式

15


20



[式中、R<sup>2</sup>は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基、カルボキシル基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級

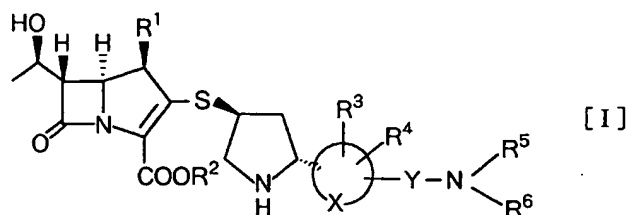
30

アルキル基、Yは、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基、


R<sup>1</sup>および式  で示される基は、前記の意味を有する（ただし、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子、Xがベンゼン環、Yがメチレン基、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子の場合を除く）で表される化合物の製造法。


(11) 一般式



[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または低級アルキル基、R<sup>2</sup>は、水素原子、エステル残基またはアルカリ金属、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基またはウレイド基、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミノ基またはカルバモイル基、カルボキシ基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群よ

り選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる  
 5 群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、  
 Yは、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル  
 基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ  
 ル基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモ  
 イルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれ  
 10 る1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキ  
 レン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を  
 示す（ただし、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子、

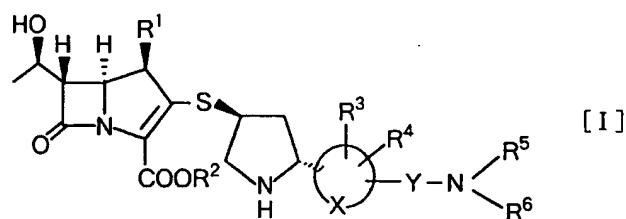
式  で示される基がベンゼン環、Yがメチレン基、かつ

15

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子の場合を除く)] で表される化合物を有効成分とする  
 抗菌剤。

(12) 一般式


20




25

[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または低級アルキル基、R<sup>2</sup>は、水素原子、エステル残  
 基またはアルカリ金属、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハ  
 ロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級  
 アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シ  
 30 アノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミ

ノ基またはウレイド基、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルカルボニル基、スルファモイル基、ホルムイミドイル基、低級アルキルイミドイル基、アミジノ基またはカルバモイル基、カルボキシ基およびヒドロキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい低級アルキル基、

式  で示される基は、ベンゼン環およびナフタレン環からなる群より選ばれるアリール基、ピロール環、フラン環およびチオフェン環からなる群より選ばれる芳香族複素環基または5員ないし8員のシクロアルキル基、 $Y$ は、単結合またはハロゲン原子、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルファモイル基、スルファモイルアミノ基、チオカルバモイル基およびウレイド基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい、3員ないし6員のシクロアルキレン基もしくは炭素数1ないし4の直鎖状もしくは分岐状のアルキレン基を示す（ただし、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子、

式  で示される基がベンゼン環、 $Y$ がメチレン基、かつ

$R^5$ および $R^6$ が水素原子の場合を除く)] で表される化合物を有効成分とするメタローβ-ラクタメース阻害剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl.<sup>6</sup> C07D477/20, A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D477/20, A61K31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 95/23150, A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 August, 1995 (31. 08. 95), Claims & EP, 747381, A1 & US, 5707987, A	1-11 12
X Y	JP, 4-321688, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 November, 1992 (11. 11. 92), Claims & US, 5374720, A	1-11 12
X Y	JP, 4-134082, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 7 May, 1992 (07. 05. 92), Reference as a whole & EP, 435320, A1 & US, 5112818, A	1-11 12
X Y	JP, 63-170379, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 July, 1988 (14. 07. 88), Claims ; page 12, upper right column, line 5 to lower right column, line 12 & EP, 272455, A1 & US, 4921852, A & US, 5420122, A	1-11 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search  
31 March, 1999 (31. 03. 99)

Date of mailing of the international search report  
20 April, 1999 (20. 04. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 58-118588, A (Richter Gedeon Vegyeszety Giyar RT), 14 July, 1988 (14. 07. 88), Claims ; page 7, upper right column, lines 11 to 13 & DE, 3248678, A1 & FR, 2519002, A1 & GB, 211391, A1	12
Y	JP, 58-891, A (Shionogi & Co., Ltd.), 6 January, 1983 (06. 01. 83), Claims ; page 1, right column, lines 7 to 10 (Family: none)	12
Y	JP, 57-108091, A (Kowa Co., Ltd.), 5 July, 1982 (05. 07. 82), Claims ; page 2, upper right column, 2nd line from the bottom to lower left column, line 5 (Family: none)	12



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05694

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07D477/20, A61K31/40

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07D477/20, A61K31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 95/23150, A1 (萬有製薬株式会社) 31. 8月. 1995 (31. 08. 95) 特許請求の範囲 &EP, 747381, A1&US, 5707987, A	1-11 12
X Y	JP, 4-321688, A (萬有製薬株式会社) 11. 11月. 1992 (11. 11. 92) 特許請求の範囲 &US, 5374720, A	1-11 12
X Y	JP, 4-134082, A (萬有製薬株式会社) 07. 5月. 1992 (07. 05. 92) 文献全体 &EP, 435320, A1&US, 5112818, A	1-11 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 03. 99

国際調査報告の発送日

20.04.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 63-170379, A (藤沢薬品工業株式会社) 14. 7月. 1988 (14. 07. 88) 特許請求の範囲、第12頁右 上欄第5行-右下欄第12行 &EP, 272455, A1&US, 4921852, A& US, 5420122, A	1-11 12
Y	J P, 58-118588, A (リヒテル・ゲデオン・ベギエスゼ テイ・ギヤル・アール・ティー) 14. 7月. 1988 (14. 07. 88) 特許請求の範囲、第7頁右上欄第11-13行 &DE, 3248678, A1&FR, 2519002, A1 &GB, 211391, A1	12
Y	J P, 58-891, A (塩野義試薬株式会社) 06. 1月. 1983 (06. 01. 83) 特許請求の範囲、第1頁右欄第7- 10行 ファミリーなし	12
Y	J P, 57-108091, A (興和株式会社) 05. 7月. 1982 (05. 07. 82) 特許請求の範囲、第2頁右上欄下か ら2行-左下欄第5行 ファミリーなし	12

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**